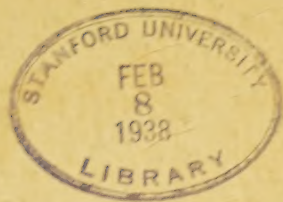


Genenagen
1937



DE
PHARMACO-THERAPEUTISCHE WERKING
VAN EENIGE MEDICAMENTEN OP HET
EXPERIMENTEELE BOEZEMFIBRILLEEREN,
VERGELEKEN MET DIE VAN CHINIDINE

Lane Medical Library

R. J. SIEMELINK

DE PHARMACO-THERAPEUTISCHE WERKING VAN
EENIGE MEDICAMENTEN OP HET EXPERIMENTEELE
BOEZEMFIBRILLEEREN, VERGELEKEN MET DIE VAN
CHINIDINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE PHARMACO-THERAPEUTISCHE WERKING VAN
EENIGE MEDICAMENTEN OP HET
EXPERIMENTEELE BOEZEMFIBRILLEEREN,
VERGELEKEN MET DIE VAN CHINIDINE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
Dr. G. F. ROCHAT, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP MAAN-
DAG DEN 5^{DEN} JULI 1937 DES NAMIDDAGS
4.30 UUR PRECIES

DOOR

REIER JOHANNES SIEMELINK

ARTS

GEBOREN TE GRONINGEN

AAN MIJN OUDERS

AAN MIJN AANSTAANDE VROUW

Het verschijnen van dit proefschrift moge mij de gelegenheid bieden U, Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren, Lectoren en Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten van de Groninger Universiteit mijn diep gevoelden dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Hooggeleerde DE BOER, hooggeachte Promotor, ik waardeer het zeer, dat ik Uw assistent mocht zijn.

Gij hebt mij de gelegenheid geboden, dit proefschrift samen te stellen. Uw grondige kennis van de Cardiologie was een bron waaruit ik nooit vergeefs kon putten.

Ik dank U voor de groote belangstelling, welke Gij in mijn werk stelde en voor de vele goede raadgevingen, welke ik van U mocht ontvangen.

Uw zeer kritische methode van werken zullen mij later, bij het uitoefenen van mijn beroep, zeker een voortdurende steun en leiddraad zijn.

Hooggeleerde DEELMAN, U dank ik zeer voor de interesse welke Gij, ook buiten de studie om, mij steeds hebt betoond.

Zeergeleerde MEYLER, U dank ik, dat Gij mijn eerste schreden op het zoo moeilijke wetenschappelijke terrein hebt geleid.

Waarde KEIZER en JANSSEN, bij mijn vele experimenten zijt Gij mij steeds tot grooten steun geweest.

INLEIDING.

Bij het experimenteel opgewekte boezemfibrilleeren van het blootgelegde zoogdierhart zien wij, dat de boezemspier zich in een voortdurende actietoestand bevindt. De verschillende vezels vertoonen zeer snelle, ongecoördineerde contracties.

Nemen wij vaneen dergelijk fibrilleerend hart het electrocardiogram op, dan blijkt dit overeen te stemmen met hetgeen wij registreeren bij een patient met een z.g.n „pulsus irregularis perpetue”.

Het gevolg van deze ongecoördineerde en zeer snelle contracties van de boezemspiervezels is, dat het volume van de boezems niet kleiner wordt, integendeel zien wij ze dikwijls dilateeren.

Hoe reageeren nu de kamers op een dergelijke onregelmatige boezemwerking.

De regelmatige sinusimpulsen zijn verdwenen en de boezemspiervezels worden zeer snel en afwisselend geprikkeld. Deze prikkels bereiken ook het prikkelgeleidingssysteem tusschen de boezems en de kamers en wanneer de prikkel de kamers nu niet in een refractaire periode treft, volgt er een kamercontractie.

Het gevolg is, daar de impulsen naar de kamers uit de onregelmatig werkende boezems komen, dat deze ook een absoluut onregelmatig tempo zullen krijgen.

Nu zien wij in de kliniek als uitersten twee vormen van deze onregelmatige pols, n.l. een snelle en een langzame.

Het gevaar van het boezemfibrilleeren voor de patient, is hoofdzakelijk gelegen in de snelle kameractie, meestal 120-150 contracties per minuut. Dit leidt, vooral als het hart door andere oorzaken ook al slecht is, vaak tot een insufficiëntie van de circulatie.

Daar deze toestand meestal jaren, dikwijls zelfs het geheele verdere leven van de patient kan voortduren, is het begrijpelijk, dat geen hart dit ongestraft kan volhouden. Meestal gaan dan

ook de patienten met deze snelle onregelmatige pols, als er niet tijdig therapeutisch wordt ingegrepen, na eenige jaren ten gronde.

Beter is de prognose, wanneer de pols niet zoo snel is, ongeveer 70-80 slagen per minuut. Deze toestand op zich zelf is niet zoo gevaarlijk.

Wij mogen echter niet vergeten, dat wij dikwijls boezemfibrilleeren zien bij patienten, waarbij het fibrilleeren ontstaat op de basis van een slecht hart en hierdoor de prognose natuurlijk minder gunstig gesteld moet worden.

Uit het bovenstaande volgt, dat wij met de therapie twee wegen kunnen inslaan.

Wij kunnen n.l. trachten symptomatisch te behandelen, door het gevaarlijkste symptoom te bestrijden, dus de *snelle* kamerfrequentie te doen dalen. Daartoe zullen wij de patienten Digitalis geven. Deze stof vertraagt o.a. de prikkelgeleiding van de boezems naar de kamers; minder prikkels bereiken dus de kamers en de frequentie daalt. De boezems blijven echter fibrilleeren en zoodra de Digitalis-invloed is verdwenen, stijgt de frequentie weer. Wij moeten deze patienten dus hun leven lang Digitalis verstrekken.

De andere weg, n.l. de causale therapie (waarop ons streven zooveel mogelijk gericht moet zijn) is, om te trachten het fibrilleeren zelf te onderdrukken.

Dit is het eerst gelukt aan WENCKEBACH (1) in 1914. Een patient, lijdende aan boezemfibrilleeren, gaf zelf aan, dat hij na gebruik van Chinine weer een regelmatige pols kreeg.

WENCKEBACH probeerde nu Chinine bij vele patienten met boezemfibrilleeren.

Toch zag hij slechts in 2 gevallen succes.

Hoewel de antifibrilleerende werking van Chinine dus gering was, zijn verschillende pharmacologen en klinici er toe overgegaan, een systematisch onderzoek in deze richting in te stellen.

Ook in de pharmacologische laboratoria zijn zeer veel onderzoekingen op harten verricht, om de werking van de Chinine-derivaten na te gaan, zoowel wat betreft het refractaire stadium, als wat betreft het experimenteele fibrilleeren.

Ook mijn experimenten hebben betrekking op kunstmatig opgewekt boezemfibrilleeren.

Direct dringt zich hierbij de vraag naar voren, of dit kunstmatig opgewekte boezemfibrilleeren gelijk te stellen is met het klinische.

CUSHNY en EDMONDS (2) wezen er reeds op, dat de arhythmie,

verkregen door faradische prikkeling der atria in het experiment en die van de toenmaals door MACKENZIE met „nodal rythm” betitelde afwijking bij de mensch, een treffende overeenkomst vertoonden.

FRÉDÉRICQ (2a) vond, dat de onregelmatige kamerwerking veroorzaakt werd door de fibrilleerende boezems.

In 1909 bewezen zoowel ROTHBERGER en WINTERBERG (3) als LEWIS (4), met de snaargalvanometer, de identiteit van het experimenteele en klinische fibrilleeren.

Als eenige verschil vonden zij, dat het experimenteel opgewekte fibrilleeren soms een grootere frequentie zou hebben, dan het klinische. Het nafibrilleeren, dat nog eenige tijd blijft bestaan, nadat de faradische prikkel is weggenomen, wordt door LEWIS (5) met het klinische gelijkgesteld.

Wat is er tot nu toe bekend geworden over de werking van Chinine en Chinine-derivaten op het hart?

Chinine is een algemeen protoplasma vergift, dus ook het hart zal de toxische invloed ervan ondergaan. Dit is het eerst in 1865 onderzocht door EULENBURG (6), die als uiting van de vergiftiging na een groote dosis Sulfas Chinini, een sterke dilatatie van het hart vond.

SANTESSON (7) vond een afname van de frequentie en het polsvolume, terwijl DE BOER (8), na een groote dosis Hydrochloras Chinini bij het kikkerhart, een sterke dilatatie vond en tevens een afname van de frequentie, sterke daling van de grootte van de systolen en gehalveerd rythme, veroorzaakt door een sterke verlenging van de refractaire periode.

FREY (9, 10) vond in de kliniek, dat Chinidine, van de door hem onderzochte Chinine-paraeparaten, de beste antifibrilleerende werking uitoefende. Het gaf in 42 % van de gevallen een regelmatige hartslag, bij 12 % ging het fibrilleeren over in fladderen, terwijl 46 % onbeïnvloed bleven.

HECHT en ROTHBERGER (11) hebben de invloed van Chinine op het boezemfibrilleeren experimenteel nagegaan, door faradische prikkeling van de knoop v. Keith-Flack of van een der harttooren. Zoo gelukte het hun, bij voldoende sterkte van de prikkel, nafibrilleeren op te wekken. Zij zagen dan, dat Chinine de drempelwaarde van het nafibrilleeren kon verhoogen, totdat de sterkste prikkel geen effect meer had.

In 1920 vond HOFMANN (12), dat bij zoogdierharten, overlevend

volgens de methode LANGENDORFF, de drempelwaarde voor het fibrilleeren, na toediening van Chinidine, sterk toenam.

BODEN en NEUKIRCH (13) vonden bij prikkelen van overlevende konijnehartten (volgens LANGENDORFF), een toenemen der drempelwaarde voor het fibrilleeren. Tevens werd een bestaand fibrilleeren opgeheven, na toediening van Chinidine.

Uit het Pharmacologisch Laboratorium te Groningen zijn in de laatste tijd uitgebreide onderzoeken verricht over de werking van de verschillende China-alcaloiden op het experimenteel boezemfibrilleeren. Zoo heeft HOLTKAMP (14) de werking van 21 China-alcaloiden en afgeleide verbindingen nagegaan, waarbij hij vond, dat de hydroverbindingen over het algemeen de beste werking uitoefenden.

Bij een onderzoek van DE BOER en BROUWER (15) bleken de niet gehydrateerde verbindingen ongeveer evengoed te werken als de hydroverbindingen. Dezelfde onderzoekers (16) hebben de invloed van verschillende Chinine-derivaten op de frequentie en op de duur van het refractair stadium nagegaan.

Zij vonden voor alle Chinine-derivaten een afname van de frequentie en wel het sterkst voor Hydrochinine en Chininum purissimum, terwijl het refractair stadium verlengd werd en wel het meest door Hydrochinidine.

Een zeer uitvoerige literatuur-opgave tot 1923 wordt gevonden in de publicatie van DE BOER (17), niet alleen over de invloed van China-alcaloiden, maar over de geheele theorie, kliniek en therapie van het fibrilleeren.

Het spreekt vanzelf, dat de Chinine-derivaten en vooral Chinidine algemeen in de kliniek worden gebruikt, zooals is aangegeven in het Leerboek van VON BERGMANN e.a. (18), het werk van SIEBECK (19), in het therapieboek van FRANCK (20), om maar enkele te noemen.

Hoe nuttig Chinidine in speciale gevallen ook moge zijn, toch mag het toedienen niet ondoordacht geschieden, daar het zeker niet ongevaarlijk is.

In de eerste plaats zijn verschillende patienten overgevoelig voor Chinine-derivaten. Hier moet men dus altijd op verdacht zijn.

Verder is Chinidine nogal toxisch, zoodat het met voorzichtigheid gebruikt moet worden.

Ook zijn er vele gevallen waarbij Chinidine geen resultaat heeft.

In bovengenoemde gevallen zijn wij dus genoodzaakt, ons te wenden tot de Digitalis-therapie.

Juist bij het fibrilleeren zien wij de treffende werking van Digitalis. MACKENZIE zegt zelfs, dat alleen bij boezemfibrilleeren de Digitalis werkzaam is.

In een enkel geval is het wel eens gelukt, door Digitalis alleen, het fibrilleeren op te heffen. Dit is echter een uitzondering.

Daar er dus aan de Chinidine-toediening zeer zeker gevaren zijn verbonden, moet men met belangstelling elke poging begroeten, welke tot doel heeft nieuwe en misschien betere stoffen te vinden, die de goede werking van Chinidine bezitten, echter diens nadeelige werking missen.

In de vroegere literatuur vind ik hierover niets. Pas in 1930 verscheen er van BRAUN en SAMET (21) een publicatie, waarin zij de invloed nagingen van Nitroglycerine op het fibrilleeren. Hun redeneering hierbij was aldus: wij zien vaak fibrilleeren optreden bij coronairsclerose; geven wij nu een stof, welke de coronairvaten verwijdt, dan zal deze een prophylacticum zijn tegen het optreden van fibrilleeren.

De experimenten met Nitroglycerine zijn nagedaan door MEYBOOM (22) en VAN DONGEN (23). Geen van beide kon de resultaten van BRAUN en SAMET bevestigen.

BRAUN en SAMET (21) onderzochten ook de werking van Luminal. Dit hersenstamhypnoticum zou een „woelreflex” (theorie van PICK) uitschakelen en zoo het fibrilleeren tegengaan.

Het aannemen van een woelreflex is bestreden o.a. door BIJLSMA (24), BERTRAND en THIERRY (25).

De werking van Luminal op het fibrilleeren is speciaal nagegaan door VAN DONGEN (23). Hij vond een antifibrilleerende werking van deze stof.

Ook heeft hij andere barbituurzuurpreparaten onderzocht, zooals Veronal-Na; Dial; Somnifeen; Pernocton; Evipan-Na. Bij geen van deze stoffen vond hij eenige invloed op het fibrilleeren. Antipyrine en pyramidon waren eveneens in dit opzicht onwerkzaam.

Het alcaloid Rauwolfine zou daarentegen een goede werking vertoonen, evenals het praeparaat „Gravitol” van Bayer.

In een volgende publicatie (26) deelde VAN DONGEN de goede antifibrilleerende werking mede van Emetine en Urethaan, terwijl Campher, Cardiazol, Coramine en Hexeton geen effect hadden.

Het doel van mijn onderzoek was nu, na te gaan, of de door

VAN DONGEN gevonden werkzame stoffen, evengoede antifibrilleerende eigenschappen bezitten, als het Chinidine en het Hydrochinidine.

Dit leek ons van belang, daar wij misschien een stof mochten vinden, welke wel de goede eigenschappen van de China-alcaloiden bezit, maar de hierboven genoemde bezwaren niet vertoont.

Alvorens met de beschrijving van mijn experimenten te beginnen, moet ik nog het volgende mededeelen.

Door mij werd experimenteel boezemfibrilleeren opgewekt. Hiervoor gebruikte ik faradische prikkels van toenemende sterkte (zie methode-beschrijving hierna). Soms zag ik dan direkt fibrilleeren ontstaan, soms eerst een tachycardie en daarna fibrilleeren. Het was vaak zeer moeilijk, om te zien of het hart fibrilleerde of niet. Ook het bepalen van het moment, waarop het hart gaat dilateeren is zeer moeilijk aan te geven.

Ter verkrijging van zoo zuiver mogelijke waarden, moet men de subjectieve gevoelens zoo veel mogelijk uitschakelen.

Om nu zoo objectief mogelijk te werken, kreeg ik de te onderzoeken stoffen opgelost en van een nummer voorzien, zoodat ik niet wist, met welke stof en in welke concentratie ik het experiment deed.

Ook heb ik in het begin geen literatuur over dit onderwerp gelezen.

Ik ben er van overtuigd, dat door deze methode, de uitkomsten zuiverder zijn geworden.

METHODE VAN ONDERZOEK.

Gebruikt werden katten. Deze werden onder een glazen stomp in een lichte narcose gebracht door middel van *aether ad narcosin*.

Na gewogen te zijn, werd het proefdier op de rug op de verwarmde operatietafel gespannen en na tracheotomie werd een canule ingevoerd. Hieraan werd een electrisch gedreven blaasbalg verbonden. Tusschen blaasbalg en canule was een Woulffsche flesch geplaatst, zoodanig, dat de luchtstroom van de blaasbalg naar het proefdier of door de flesch, of buiten de flesch om ging. Dit was door een kraan te regelen. In de flesch bevond zich ook *aether ad narcosin*.

Door deze opstelling was het dus mogelijk, naar believen al of geen aether toe te voeren.

Had het proefdier kunstmatige ademhaling gekregen, dan werd de thorax in de mediaanlijn geopend, het pericard gedeeltelijk verwijderd en lag het hart voor ons.

Van groot belang was het, dat een eventueele bloeding tijdens de operatie, direkt door afklemmen en onderbinden van het geopende vat, werd gestelpt. De bloeding werd dus tot een minimum beperkt.

Nu werden aan elk harttoortje twee serre-fines als prikkel-electrode bevestigd. Deze stonden via een commutator in verbinding met de verschuifbare secundaire klos van een inductorium. In de primaire kring was een 4 Volt accumulator opgenomen, terwijl door een voetcontact deze primaire kring gesloten kon worden.

De afstand van de primaire tot de secundaire klos is aangegeven in m.m. Bij een afstand 0 zijn ze over elkaar geschoven en is de stroomsterkte in de secundaire kring het grootst.

De afstand tusschen de beide klossen is dus een maat voor de gebruikte stroomsterkten.

Tenslotte werd een gedeelte van de huid van een der achterpooten verwijderd, waardoor de vena saphena bloot kwam te liggen. Deze vene gebruikte ik als injectieplaats voor de toe te dienen stoffen, om de afstand tot het hart voldoende groot te

de opgeloste stof ingespoten en in die tusschentijd de waarden bepaald.

Wij gingen door, totdat de frequentie beneden de 40 slagen per minuut gedaald was. Het hart was dan in een zooslechte toestand gekomen, dat we hierbij practisch het intreden van de dood aannamen.

Hadden wij nu een werkzame stof ingespoten, dan zagen wij, dat de klosafstanden, om de boezems aan het fibrilleeren te brengen, na *elke injectie*, kleiner werden.

Daar wij hier experimenteerden met levende proefdieren, was het vanzelfsprekend, dat kleine schommelingen altijd voorkwamen, als het ware physiologisch waren te achten. Wij hechtten dan ook alleen waarde aan die uitkomsten, waarbij wij een geleidelijk doorgaande daling zagen. Gaf een stof bijvoorbeeld na de 1e injectie een daling, maar bleven de waarden na de volgende injecties ongeveer gelijk, om dan weer iets te dalen, of soms iets te stijgen, dan meenden wij, aan een dergelijke stof geen anti-fibrilleerende werking te mogen toekennen. Immers, *elke stof*, die eenigszins giftig voor het hart is, zal tenslotte de waarden doen dalen, ook al is er van een specifieke, antifibrilleerende werking geen sprake.

Het was de bedoeling van onze experimenten, een vergelijkend pharmacotherapeutisch onderzoek over de antifibrilleerende werking van Gravitol, Urethaan, Luminal, Rauwolfine en Emetine, tegenover die van de bekende en vaststaande werking van Chinidine in te stellen.

Om de werking van deze stoffen gemakkelijk te kunnen vergelijken en om herhalingen te voorkomen, heb ik enkele termen ingevoerd, welke ik nu nader zal uiteen zetten.

Wanneer een boezem door de sterkste prikkel (de klossen geheel over elkaar geschoven, dus klosafstand = 0) niet meer tot fibrilleeren of nafibrilleeren is te brengen, noem ik de daarbij behorende dosis ingespoten stof: *de therapeutische dosis (Th. D.)*. Zijn beide boezems niet meer tot fibrilleeren en dus nafibrilleeren te brengen, dan is de daarbij behorende dosis, *de volledig therapeutische dosis (V. Th. D.)*.

De dosis, waarbij dilatatie van het hart optreedt, ten teken van een zware intoxicatie, is *de toxische of maximale dosis (M. D.)* en tenslotte de *letale dosis (L. D.)* bij die hoeveelheid stof, waarbij de frequentie beneden de 40 slagen per minuut daalt.

Hieruit volgt, dat een stof een specifiek therapeuticum tegen het fibrilleeren is, als de V. Th. D. klein en de M. D. en de L. D. groot zijn.

CONTRÔLE EXPERIMENTEN.

Alvorens conclusies te mogen trekken uit mijn experimenten, moest ik nagaan, welke invloed de methodiek op het fibrilleeren uitoefende.

Daarvoor moest ik dus onderzoeken:

- 1^o de invloed van de aether en de operatie,
- 2^o de invloed van het bloedverlies,
- 3^o bereikt de onderzochte stof bij slechte kamerwerking, na de injectie, nog wel het hart, vooral als de tonus van de hartspier slecht is geworden en het hart is gedilateerd,
- 4^o de invloed van langzaam of snel injicieeren van de stof.

I. *De invloed van de aethernarcose en de operatie.*

A. Na de narcose en operatie, zooals in de methodiek is beschreven, werden, zonder inspuiten van een stof, om de 5 minuten de verschillende waarden bepaald. Kwam het proefdier uit de narcose bij, dan werd met de kunstmatige ademhaling zoolang aether toegevoerd, tot de narcose weer voldoende diep was, n.l. tot het stil liggen van de staart.

Meestal werd in het verloop van het experiment nog 2 à 3 maal aether toegevoerd, gedurende 20 à 30 sec.

Ter demonstratie laat ik hier 2 verslagen volgen.

Alleen Aether.

Exp. no. 40. 14-12-'36.

Gewicht Kat 2400 Gr.

Aantal minuten	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
		R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	168	170	210	130	1	200	1	
5	164	170	210	130	1	200	1	
10	164	170	210	130	2	200	1	
15	168	170	210	130	1	200	1	
20	168	170	210	130	$\frac{1}{2}$	200	$\frac{1}{2}$	
25	164	160	210	120	1	200	$\frac{1}{2}$	20 sec. aether
30	172	170	210	130	$\frac{1}{2}$	200	1	
35	164	170	210	120	1	200	1	
40	168	170	210	120	1	200	$\frac{1}{2}$	
45	168	170	210	120	2	200	$\frac{1}{2}$	
50	172	180	220	130	$\frac{1}{2}$	200	$\frac{1}{2}$	30 sec. aether
55	176	170	210	120	1	200	$\frac{1}{2}$	
60	168	170	210	120	$\frac{1}{2}$	200	$\frac{1}{2}$	
65	168	170	210	110	1	190	2	
70	172	170	210	110	1	200	$\frac{1}{2}$	
75	172	170	210	110	1	200	1	
80	172	170	210	110	$\frac{1}{2}$	200	1	
85	168	170	210	110	$\frac{1}{2}$	200	3	
90	172	170	210	110	$\frac{1}{2}$	200	$\frac{1}{2}$	
95	176	170		110	$\frac{1}{2}$			Kamers gaan fibrilleeren
100	†							

In dit experiment zien wij, dat de waarden practisch constant zijn gebleven. Na de narcose is slechts aether toegediend in de 25ste en 50ste minuut na het begin. De waarden zien wij daardoor niet veranderen. De aether was dus, wat betreft de neiging om te fibrilleeren, absoluut zonder invloed. Ruim $1\frac{1}{2}$ uur is de kat onder de invloed van de aether geweest. De kamers waren niet gedilateerd.

Dat men echter niet te veel aether moet geven, blijkt uit het volgende verslag:

Alleen Aether.

Exp. no. 42. 14-12-'36.

Gewicht Kat 2200 Gr.

Aantal minuten	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
		R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	220	270	250	200	1	190	1	
5	200	270	250	200	1/2	190	1	
10	200	270	250	200	1/2	200	1	
15	200	270	250	200	1/2	200	1	
20	212	280	260	200	1/2	200	1/2	
25	204	270	250	200	1/2	200	1/2	aether 20 sec.
30	208	270	250	200	1/2	200	1	
35	208	270	250	200	1/2	200	1/2	
40	208	270	250	200	1/2	200	1/2	
45	204	270	250	190	1/2	200	1/2	
50	208	270	250	190	1/2	200	1/2	
55	204	270	250	190	1/2	200	1/2	aether 60 sec.
60	208	270	260	190	1	200	1/2	slechtere tonus v. h. hart
65	200	270	260	190	1/2	200	1/2	
70	200	270	260	190	1/2	200	1/2	
75	80	180	140	110	1/2	0		aether 30 sec. acute dilat.
80	†							

In dit experiment ging alles normaal gedurende de eerste 55 minuten. Toen begon de kat bewegingen te maken en werd weer aether gegeven, gedurende 60 seconden. Dit is blijkbaar te veel geweest, want de tonus van het hart werd lager, de contracties namen af in kracht, maar de frequentie bleef ongeveer constant en de waarden voor het fibrilleeren ondergingen geen verandering. Na 20 minuten bewoog de kat weer iets en werd gedurende 30 seconden aether toegevoerd. De tonus werd nu veel slechter, de kamers dilateerden acuut, de frequentie daalde en de resistentie tegen het fibrilleeren was sterk gestegen.

Het hart was dus sterk vergiftigd en bleef even daarna stilstaan.

Uit dit experiment blijkt, dat aether wel een slechte invloed op het hart heeft, maar dat het voornamelijk de hartspeer aangrijpt, terwijl de frequentie en de fibrilleerneiging in het begin niet worden aangetast. Hiermede in overeenstemming waren de

resultaten van de experimenten van DE BOER, HOLTKAMP en BROUWER.

B. Het proefdier werd volgens de normale methode voorbehandeld. De waarden werden bepaald en nu werd voortdurend aether toegevoegd. Wij zagen dan eerst de tonus verminderen en de kracht van de contracties afnemen. De frequentie en de waarden voor het fibrilleeren werden in het begin niet beïnvloed. Gingen wij door met het geven van aether, dan daalde tenslotte ook de frequentie, de contracties werden steeds minder krachtig en het hart dilateerde.

Ook de waarden voor het fibrilleeren daalden in dit stadium. De aether-toevoer werd stop gezet en na eenige minuten (5-10) herstelde het hart zich weer en werden alle waarden als in het begin. Ook de contracties namen weer in kracht toe en de dilatatie ging terug.

Herhaalden wij nu bij het proefdier dit experiment, dan zagen wij hetzelfde als boven beschreven.

Deze experimenten komen dus overeen, met hetgeen STORM VAN LEEUWEN, SCHRAM en VAN DER MADE hebben gevonden (27). Deze zagen, na aether-toediening met de ademhalingslucht, de bloeddruk dalen en een geringe dilatatie optreden.

Uit bovenstaande uitkomsten blijkt wel, dat de aether, in de hoeveelheden bij onze experimenten gebruikt, absoluut geen invloed op de fibrilleerwaarden uitoefende.

Volledigheidshalve moet ik nog mededeelen, dat alle, door ons gebruikte aether, z.g.n. *aether ad narcosin*, afkomstig was uit de Apotheek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (Directeur Dr. v. d. Berg) en dat deze zelfde aether in de Klinieken te Groningen reeds 15 jaar voor het geven van narcose wordt gebruikt.

C. Teneinde na de narcose absoluut geen aether meer te gebruiken, hebben wij bij elke onderzochte stof, enkele proefdieren na de narcose gedecerebreerd volgens de beschreven methode. Om echter de invloed van het decerebreeren zelf na te gaan, hebben wij een paar experimenten verricht, waarbij na decerebratie niets werd ingespoten en om de 5 min. de verschillende waarden werden bepaald. Wij zagen hiervan geen invloed.

II. *De invloed van het bloedverlies.*

Daar er bij elke operatieve ingreep wel eenig bloed verloren

gaat, gingen wij na, of de invloed hiervan zoodanig was, dat er rekening mee moest worden gehouden.

Een eenigszins groot bloedverlies heeft natuurlijk invloed, immers de ingespoten stof wordt dan door minder bloed verdund. Het effect is dus hetzelfde als het toedienen van de gebruikte stof in een grootere concentratie. Tevens wordt het weerstandsvermogen kleiner.

Wij hebben nu enkele experimenten verricht (No. 76 en 77) waarbij uit de arteria carotis een zekere hoeveelheid bloed werd genomen om dan op de gewone wijze het experiment te voltooien.

Wij zagen een duidelijk effect van het bloed afnemen.

Deze experimenten zijn gedaan met Gravitool en de verslagen hiervan hebben wij bij die van Gravitool opgenomen, omdat het verschil in werking alleen door vergelijking tot uiting komt (zie pag. 21 en 22).

III. Het is van belang na te gaan, of de ingespoten stof het hart wel bereikte, als de hartswerking slecht werd. Was dit niet het geval, dan zouden de laatste injecties niet hun volle werking ontplooiën en zouden wij dus een geflatteerd beeld krijgen van het verschil tusschen de toxische en de letale dosis. Dit verschil zou te groot worden.

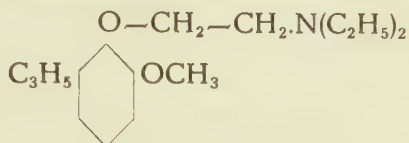
Om dit na te gaan, spoten wij nu en dan, aan het einde van een experiment een sterk hartgif in en wel 2 cc. Chloroform. Wij zagen dan altijd, dat na ongeveer 20 sec. het hart maximaal dilateerde en bleef stilstaan. Dit is een duidelijk bewijs, dat de Chloroform het hart bereikt had en de voorafgaande inspuitingen dus zeker in de circulatie gekomen waren.

IV. In het werk van JAGIC en FLAUM (28), waarvan maandelijks in de „Therapeutische Mededeelingen“, uitgegeven door de Firma „Bayer“, een aflevering verschijnt, vond ik, dat het effect van Chinine-injecties mede afhankelijk is van de snelheid van injicieeren. Hierover heb ik, zoowel met Chinidinum purissimum als met Hydrochloras Hydrochinidini, een reeks experimenten verricht n.l. terwijl ik normaal nogal snel inspoot, duurde bij genoemde experimenten het injicieeren steeds 1 minuut. Het resultaat wordt bij de andere verslagen van deze beide stoffen vermeld, daar het effect pas tot uiting komt bij het vergelijken van de uitkomsten.

Ik geloof, dat ik de fouten, die zouden kunnen optreden bij de door mij gebruikte methodiek, hiermede wel heb nagegaan.

EIGEN EXPERIMENTEN.

Als eerste stof kreeg ik een oplossing van **Gravitol**. Dit is de Di-aethyl-amino-aethylaether van 2-Methoxy-6-Allylphenol:



Hiervan werd het hydrochloride gebruikt. Dit is goed in water oplosbaar.

Gravitol wordt door de „I. G. Farbenindustrie A. G.” in de handel gebracht in ampullen, welke 1 cc. 1 % oplossing van het hydrochloride bevatten. Deze oplossing werd 10 maal met gedestilleerd water verdund, zoodat elke cc. 1 mg. Gravitol bevatte.

Daar ik steeds per K.G. kat 0.5 cc. inspoot, kwam dit dus overeen met 0.5 mg. Gravitol per K.G. kat.

Dit is dezelfde dosis als VAN DONGEN (23) aannam als de „minimaal werkzame”.

Uit de literatuur is over Gravitol weinig bekend.

Door de fabriek wordt de stof aanbevolen bij atonie van de puerperale uterus. Het zou een secale-achtige werking bezitten.

KAER en BARKAN (29) hebben de werking van Gravitol op de uterus, darm en bloeddruk onderzocht.

De werking op uterus en darm was zeer wisselend, nu eens tonus verhoogend, dan weer verlagend. De werking op de bloeddruk vonden zij vrijwel constant n.l. een matige, snel voorbijgaande bloeddrukdaling, soms voorafgegaan door een vluchtige stijging.

JACKSON (30) vond na 2 á 3 mg., intraveneus toegediend bij een hond, een langzamer worden van de hartslag, soms gehalveerd rythme en bij grootere dosis blokverschijnselen, terwijl het dan de kamers resistentier scheen te maken tegen het optreden van fibrilleeren door faradische prikkels.

MEIJBOOM (22) vond, bij het geïsoleerde kikkerhart, dat Gravitol een antifibrilleerende werking zou uitoefenen.

VAN DONGEN (23) vond een antifibrilleerende werking door $\frac{1}{2}$ mg. Gravitol intraveneus toegediend per K.G. kat of konijn; $\frac{1}{4}$ mg. per K.G. kat zou geen effect tegen het fibrilleeren bezitten,

terwijl 1-2 mg. geen beter resultaat zou vertoonen dan $\frac{1}{2}$ mg. $\frac{1}{2}$ mg. per K.G. kat noemt VAN DONGEN dan ook de „minimaal werkzame dosis” voor Gravitol.

DE BOER (31, 32) bestreed de resultaten van VAN DONGEN, wat betreft de werking van Gravitol.

In totaal heb ik 14 experimenten verricht met Gravitol.

Hiervan waren 9 katten volgens de „normale methode”;

2 gedecerebreerd;

2 waaraan resp. 35 en 50 cc bloed was onttrokken;

1 volgens de normale methode, Gravitol en daarna met Chinidinum purissimum.

Ik laat hier nu enkele voorbeelden van de Gravitol werking (volgens de normale methode) volgen:

Gravitol.

Exp. no. 23. 1-12-'36.

Gewicht Kat 2200 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	232	160	170	130	1	150	1	
1	0.5	164	160	170	130	$\frac{1}{2}$	150	1	
2	1	140	160	170	110	$\frac{1}{2}$	150	1	
3	1.5	120	160	150	100	$\frac{1}{2}$	140	1	
4	2	116	150	150	100	$\frac{1}{2}$	120	1	
5	2.5	112	150	150	90	1	120	1	
6	3	104	140	140	90	1	120	$\frac{1}{2}$	
7	3.5	96	140	140	90	1	120	$\frac{1}{2}$	
8	4	96	130	140	90	$\frac{1}{2}$	120	1	
9	4.5	92	130	130	90	1	120	$\frac{1}{2}$	
10	5	92	120	130	90	$\frac{1}{2}$	110	1	
11	5.5	84	110	120	70	$\frac{1}{2}$	100	1	Dilateert
12	6	80	90	100	50	$\frac{1}{2}$	70	$\frac{1}{2}$	
13	6.5	76	70	80	10	$\frac{1}{2}$	40	$\frac{1}{2}$	
14	7	72	50	60	0		10	$\frac{1}{2}$	
15	7.5	64	30	30	0		0		
16	8	60	0	0	0		0		
17	8.5	56	0	0	0		0		
18	9	56	0	0	0		0		
19	9.5	52	0	0	0		0		
20	10	48	0	0	0		0		
21	10.5	†							

Uit deze lijst blijkt duidelijk dat de „minimaal werkzame dosis” van VAN DONGEN hier absoluut geen effect had op het fibrilleeren. Alleen de frequentie daalde van 232 tot 164 slagen per minuut.

Van de 1e tot de 10e injectie was het effect zeer gering. Daarna kwam pas een zich voortzettende daling van de waarden. Echter bij de 11e injectie trad dilatatie op en hadden wij de M. D. bereikt, dus na 5.5 mg. Gravitol per Kg. kat.

Wij moesten echter 14 injecties (7 mg. Gravitol p. Kg. kat) toedienen, voordat wij de eerste Th. D. (voor het nafibrilleeren van R.boezem) bereikten. Voor de L.boezem was dit 7.5 mg. per Kg. kat en om het fibrilleeren te beletten was 8 mg. per Kg. kat nodig. De dood trad in na de 21e injectie (10.5 mg. per Kg. kat).

De benoodigde waarden uit deze tabel waren dus:

De Th. D. voor het fibrilleeren van L. en R.boezem: 8 en 8 mg. per Kg. kat.

De Th. D. voor het nafibrilleeren van L. en R.boezem: 7.5 en 7 mg. per Kg. kat.

De V. Th. D. 8 mg. per Kg. kat, de M. D. echter 5.5 mg. per Kg. kat en de L. D. 10.5 mg. per Kg. kat.

De toxische dosis was hier dus kleiner dan de volledig therapeutische, het verschil tusschen beiden was — 2.5 mg. per Kg. kat. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 2.5 mg.¹⁾

Het volgende voorbeeld demonstreert de beste werking van Gravitol (volgens de normale methode) van al mijn experimenten:

¹⁾ Is de toxische dosis kleiner dan de volledig therapeutische, dan noem ik het verschil negatief. Dit wil dus zeggen, dat het hart al zoo vergiftigd is, dat er dilatatie optreedt, vóórdat het, door mijn grootste toegepaste stroomsterkte, niet meer tot fibrilleeren is te brengen. Het is duidelijk, dat de praktische waarde van een stof met een negatief verschil, ontbreekt.

Overal waar hier verder van mg. gesproken wordt, is bedoeld mg. per Kg. kat.

Gravitol.

Exp. no. 4. 12-11-'36.

Gewicht Kat 2200 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	200	130	220	100	$\frac{1}{2}$	180	$\frac{1}{2}$	Dilateert
1	0.5	168	130	200	80	1	150	1	
2	1	168	120	180	80	$\frac{1}{2}$	150	$\frac{1}{2}$	
3	1.5	164	120	170	70	1	150	$\frac{1}{2}$	
4	2	148	110	150	50	$\frac{1}{2}$	110	$\frac{1}{2}$	
5	2.5	140	90	130	0		60	$\frac{1}{2}$	
6	3	132	70	100	0		40	$\frac{1}{2}$	
7	3.5	120	30	70	0		0		
8	4	108	0	20	0		0		
9	4.5	48	0	0	0		0		
10	5	40	0	0	0		0		
11	5.5	†							

De werking van Gravitol in dit experiment was zeker beter dan in het voorgaande.

Na de 1e injectie daalde de frequentie van 200 tot 168 en 3 van de 4 Klosafstanden waren kleiner geworden. De 2e injectie had slechts weinig effect, evenals de 3e. Na de 4e kregen wij een sterkere daling en deze hield aan bij de volgende injecties.

De Th. D. was voor de R.boezem voor het nafibrilleeren 2.5 mg., voor de L.boezem 3.5 mg. Voor het fibrilleeren waren deze waarden resp. voor de R. en L.boezem 4 en 4.5 mg. De V.Th. D. was dus in dit experiment 4.5 mg. De M. D. was 3.5 mg., de L. D. 5.5. mg.

De therapeutische breedte is hier dus — 1 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 1 mg.

Daar het teveel plaatsruimte zou innemen om alle verslagen hier weer te geven, meen ik te mogen volstaan met het geven van de uitkomsten van de experimenten met Gravitol bij katten, behandeld volgens de normale methode.

Gravitol.

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naïfibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th.D. M. D.	Verschil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
1	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4	7.5	-0.5	3
2	7	8	1	7.5	8	5	8.5	-3	0.5
3	Niet te gebruiken waarden.								
4	4	4.5	2.5	3.5	4.5	3.5	5.5	-1	1
5	8	9	4.5	8	9	8.5	10	-0.5	1
13	9	9.5	7.5	8.5	9.5	7	9.5	-2.5	0
14	9	9.5	6.5	7.5	9.5	7	11	-2.5	1.5
23	8	8	7	7.5	8	5.5	10.5	-2.5	2.5
25	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	7.5	9.5	-1	1
101	Niet te gebruiken waarden.								
gemidd. waarden	7.25	7.7	5.25	6.9	7.7	6	9	-1.7	1.3

Uit de gemiddelde waarden zien wij, dat de R.boezem het gevoeligste was voor Gravitol. De L.boezem reageerde er het minst op, zoodat de Th. D. van de L.boezem gelijk was aan de V. Th. D.

Verder zien wij, dat de therapeutische breedte -1.7 mg. was (dus ruim 3 injecties), terwijl de L. D. slechts 1.3 mg. boven de V. Th. D. lag.

Zoowel in experiment No. 3, als in No. 101 trad kamerfibrilleeren op. Dit was niet op te heffen, zoodat ik geen volledige lijsten kreeg, en ik deze, bij het berekenen van het gemiddelde, dan ook niet mee mocht tellen.

De invloed van het decerebreeren.

Hierover heb ik drie experimenten verricht, n.l. de No.'s 75, 76 en 102.

Exp. No. 75 zal ik bij het verslag van de werking van Chinidinum purissimum vermelden. Bij exp. No. 76 was, behalve het decerebreeren van de kat, tevens 35 cc. bloed afgenomen. Bij exp. No. 102 was de kat alleen gedecerebreerd en na $\frac{3}{4}$ uur wachten werd om de 5 min. Gravitol ingespoten.

Experiment No. 102 verliep als volgt:

Gravitol.

Exp. no. 102. 29-1-'37.

Gewicht Kat 3000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	112	150	180	150	$1\frac{1}{2}$	160	$1\frac{1}{2}$	
1	0.5	88	150	180	130	$1\frac{1}{2}$	160	$1\frac{1}{2}$	
2	1	104	160	180	110	$1\frac{1}{2}$	150	1	
3	1.5	116	160	170	80	1	150	$1\frac{1}{2}$	
4	2	128	150	150	80	$1\frac{1}{2}$	90	$1\frac{1}{2}$	
5	2.5	124	130	150	70	$1\frac{1}{2}$	90	$1\frac{1}{2}$	
6	3	124	110	110	40	$1\frac{1}{2}$	30	$1\frac{1}{2}$	
7	3.5	112	90	90	0		0		
8	4	104	70	70	0		0		
9	4.5	92	30	0	0		0		
10	5	88	10	0	0		0		
11	5.5	80	0	0	0		0		Dilateert
12	6	72	0	0	0		0		
13	6.5	64	0	0	0		0		
14	7	56	0	0	0		0		
15	7.5	44	0	0	0		0		
16	8	†							

Het effect van Gravitol was hier veel duidelijker dan bij de voorafgaande experimenten. Decerebreeren versterkte de werking van Gravitol dus aanzienlijk. Dit kan veroorzaakt worden door het niet te voorkomen, meerdere bloedverlies.

In dit experiment was de Th. D. voor het fibrilleeren voor de R. en L.boezem resp. 5.5 en 4.5 mg., voor het nafibrilleeren resp. 3.5 en 3.5 mg.

De V. Th. D. was 5.5 mg., de M. D. 5.5 mg., de L. D. 8 mg.

Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. = 0, tusschen de V. Th. D. en de L. D. = 2.5 mg.

Toch was het effect van Gravitol in het begin gering. Pas na de 5e injectie trad een noemenswaard verschil op in de klosafstanden.

De invloed van het bloedverlies.

Dit is onderzocht bij de experimenten No. 76 en 77. Bij No. 76 was de kat tevens gedecerebreerd en werd 35 cc. bloed afgenomen. De beide verslagen volgen hieronder:

Gravitol.

Exp. no. 76. 14-1'37.

Gewicht Kat 2300 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	160	180	180	150	1	160	1	Dilateert
1	0.5	132	170	160	140	1	120	1	
2	1	160	150	150	70	1	120	1	
3	1.5	152	130	130	60	2	80	1	
4	2	148	110	120	30	1	20	1	
5	2.5	148	100	100	0		20	1	
6	3	124	70	80	0		0		
7	3.5	112	0	10	0		0		
8	4	116	0	0	0		0		
9	4.5	92	0	0	0		0		
10	5	88	0	0	0		0		
11	5.5	48	0	0	0		0		
12	6	†							

Vanaf de 1e injectie zagen wij de werking van Gravitol. Alleen de frequentie was in het begin labiel.

Men zou kunnen veronderstellen, dat door het bloedverlies het weerstandsvermogen van het lichaam en dus ook van het hart zou afnemen, waardoor de betere werking van Gravitol verklaard zou kunnen worden. Het bleek echter, dat de dilatatie pas laat optrad, dus dat de intoxicatie niet sterker was dan anders.

De Th. D. was voor het fibrilleeren voor R. en L.boezem resp. 3.5 en 4 mg. Voor het nafibrilleeren waren deze waarden resp. 2.5 en 3 mg. De V. Th. D. was weer dezelfde als de Th. D. voor het fibrilleeren van de L.boezem, n.l. 4 mg. De M. D. was ook 4 mg. en de L. D. was 6 mg.

Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus 0, dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. 2 mg.

De werking van Gravitol in dit experiment was dus behoorlijk.

Bij experiment No. 77 was 50 cc. bloed afgenomen.

Gravitol.

Exp. no. 77. 15-1-'37.

Gewicht Kat 2800 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	132	140	200	120	3	200	1	
1	0.5	112	120	200	100	1	140	1	
2	1	108	100	160	80	1/2	130	1	
3	1.5	112	80	130	50	1/2	100	1/2	
4	2	112	80	130	40	1	80	1	
5	2.5	120	80	110	40	1/2	40	1	
6	3	104	60	70	0		0		
7	3.5	104	50	60	0		0		
8	4	100	40	50	0		0		
9	4.5	84	0	0	0		0		
10	5	72	0	0	0		0		Dilateert
11	5.5	56	0	0	0		0		
12	6	†							

Ook hier zagen wij weer een goede werking van Gravitol na het ontnemen van 50 cc. bloed.

Dit was het eenige experiment met Gravitol, waarbij de M. D. grooter was, dan de V. Th. D. n.l. + 0.5 mg.

Uit deze experimenten blijkt wel duidelijk, welk een sterke invloed bloedverlies heeft. Het is dus van zeer groot belang, om te trachten tijdens de operatie het bloedverlies zoo gering mogelijk te houden, daar anders de gevonden waarden zeker te gunstig zullen zijn.

Tenslotte heb ik nog een experiment verricht met Gravitol (No. 75). Begonnen werd, na decerebratie, met Gravitol. Na ruim 1 uur werd Chinidinum purissimum gegeven.

Het verslag van dit experiment volgt bij Chinidinum purissimum (zie pag. 61).

Met mijn experimenten kon ik dus de goede antifibrilleerende werking van Gravitol, zooals VAN DONGEN aangeeft, niet bevestigen. Na decerebratie is het resultaat iets gunstiger, terwijl na de gedeeltelijke ontbloeding, het effect beter is te noemen.

De betere werking na decerebreeren, kan ook veroorzaakt worden door het meerdere bloedverlies, dat, ondanks alle voorzorgen, niet te voorkomen is.

In de bovenstaande experimenten zien wij, dat het aannemen van een „minimaal werkzame dosis” niet geoorloofd is.

VAN DONGEN vond bij $\frac{1}{2}$ -2 mg. Gravitol duidelijk effect. Dit kan ik dus niet bevestigen. Integendeel zag ik bij die doseering soms zelfs een stijgen van de waarden (zie verslag experiment No. 102, pag. 20, waarbij de kat, evenals bij VAN DONGEN, gedecerebreerd was).

Het effect van Gravitol trad in mijn experimenten dan ook pas bij veel grootere doses op en berust volgens mij niet op een specifieke antifibrilleerende werking, maar op een sterke vergiftiging van het hart.

DE RESULTATEN VAN RAUWOLFINE.

Als volgende stof gebruikte ik het *Rauwolfine*.

Dit alkaloïde wordt gewonnen uit de wortel van de Rauwolfia-soorten uit Indië. Het eerst is het verkregen door J. F. EYCKMAN in 1887 uit Ophioxylon (= Rauwolfia) serpentinum.

Het Rauwolfine alkaloid zou in vele richtingen zijn therapeutisch vermogen uitstrekken. Zoo zou het o.m. een wormafdrijvend middel bij paarden zijn, een koortswerend middel, een middel tegen slangenbeten, tegen dysenterie.

In de literatuur is over dit alkaloid weinig bekend.

In 1907 verscheen er van NIERSTRASZ een dissertatie (33), waarin hij zijn onderzoek over de werking van Rauwolfine als hartgif beschreef. Hij werkte met kikkerharten welke hij suspendeerde of kunstmatig doorstroomde. In het kort waren zijn resultaten, dat Rauwolfine de frequentie deed dalen, een vertraagde voortgeleiding gaf, terwijl de prikkelbaarheid afnam.

Het zou vooral het musculaire weefsel aantasten.

In 1934 onderzocht HARTOG (34) de werking van Rauwolfine op het zoogdierhart, i.c. bij gedecerebreerde katten. De veranderingen legde hij met de snaargalvanometer vast.

Hij vond afname van de frequentie en vertraagde geleiding in de ventrikels. Bij grootere doses een verlenging van de A-V-geleiding en tenslotte arhythmieën, berustende op blockverschijnselen en fibrilleren van atria en (of) ventrikels.

Bij het verwarmde geïsoleerde kikkerhart vond hij (35) echter een verhooging van de resistentie tegen woelen. Dit vond ook VAN DONGEN (23).

Aantal injectiones	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren kloofafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren kloofafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	164	140	150	120	1	140	2	Dilateert
1	0.5	140	140	150	110	$\frac{1}{2}$	120	1	
2	1	144	130	150	100	$\frac{1}{2}$	120	1	
3	1.5	136	130	150	100	$\frac{1}{2}$	120	$\frac{1}{2}$	
4	2	136	130	150	90	1	120	1	
5	2.5	140	120	140	90	$\frac{1}{2}$	120	$\frac{1}{2}$	
6	3	132	110	140	90	$\frac{1}{2}$	110	$\frac{1}{2}$	
7	3.5	128	110	130	90	$\frac{1}{2}$	100	$\frac{1}{2}$	
8	4	128	110	120	80	1	90	2	
9	4.5	124	100	120	60	$\frac{1}{2}$	80	1	
10	5	124	90	100	70	$\frac{1}{2}$	80	1	
11	5.5	120	80	100	70	$\frac{1}{2}$	80	1	
12	6	120	80	90	70	$\frac{1}{2}$	80	$\frac{1}{2}$	
13	6.5	120	80	90	70	1	80	1	
14	7	116	70	80	40	1	70	$\frac{1}{2}$	
15	7.5	112	50	70	30	1	60	$\frac{1}{2}$	
16	8	112	60	70	20	$\frac{1}{2}$	60	$\frac{1}{2}$	
17	8.5	104	40	60	0		40	$\frac{1}{2}$	
18	9	96	30	40	0		20	$\frac{1}{2}$	
19	9.5	96	20	30	0		20	1	
20	10	92	0	10	0		0		
21	10.5	88	0	0	0		0		
22	11	72	0	0	0		0		
23	11.5	56	0	0	0		0		
24	12	†							

HCl.Rauwolfini was in dit experiment practisch onwerkzaam, vooral de eerste injecties hiermede. De Th. D. voor de R.boezem (voor het fibrilleeren en nafibrilleeren) was hier 10 en 8.5 mg.; voor de L.boezem resp. 10.5 en 10 mg. De V. Th. D. was 10.5 mg. De M. D. 7 mg. en de L. D. 12 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was — 3.5 mg. en dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. slechts 1.5 mg.

De giftigheid in dit experiment was dus zeer groot.

In het volgende experiment No. 32 vertoonde HCl.Rauwolfini een ietwat betere werking.

HCl.Rauwolfini.

Exp. no. 32. 8-12-'36.

Gewicht Kat 2900 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	180	140	160	120	1	150	1	Dilateert
1	0.5	160	140	160	120	2	150	1	
2	1	160	140	130	100	1	120	1	
3	1.5	160	120	130	90	$1\frac{1}{2}$	120	1	
4	2	148	110	120	80	$1\frac{1}{2}$	110	1	
5	2.5	136	80	90	50	$1\frac{1}{2}$	60	$1\frac{1}{2}$	
6	3	128	60	70	40	$1\frac{1}{2}$	40	$1\frac{1}{2}$	
7	3.5	124	60	70	20	$1\frac{1}{2}$	30	$1\frac{1}{2}$	
8	4	120	60	70	0		20	$1\frac{1}{2}$	
9	4.5	88	20	30	0		0		
10	5	48	0	0	0		0		
11	5.5	†							

De eerste injectie van 0.5 mg. HCl.Rauwolfini had in het geheel geen effect. De 6e, 7e en 8e injectie hadden geen effect op het fibrilleeren, wel op het nafibrilleeren.

De Th. D. van de R.boezem waren respectievelijk 5 en 4 mg.; die van de L.boezem 5 en 4.5 mg. De V. Th. D. was 5 mg.; de M. D. was 4 mg.; de L. D. was 5.5 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was — 1 mg. en dat tusschen de V.Th. D. en de L. D. slechts 0.5 mg.

Hieruit blijkt duidelijk de sterke giftigheid van dit alcaloid voor het hart.

Tenslotte geef ik hier nog het verslag van experiment No. 22.

Dit was het langdurigste experiment van mijn geheele onderzoek. Het duurde n.l. 175 min., dus bijna 3 uur, voordat de dood optrad. Deze kat was blijkbaar zeer resistent tegen HCl.Rauwolfini.

HCl.Rauwolfini.

Exp. no. 22. 25-11-'36.

Gewicht Kat 2000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Freque- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	244	180	200	160	1	180	1	
1	0.5	224	180	200	140	1	180	1	
2	1	220	180	190	130	1	180	1/2	
3	1.5	200	160	180	120	1	170	1	
4	2	204	140	170	100	1	150	1	
5	2.5	200	100	140	90	1/2	110	1/2	
6	3	184	100	130	80	1/2	90	1/2	
7	3.5	180	90	110	70	1/2	90	1/2	
8	4	180	100	110	70	1	90	1	
9	4.5	176	90	110	70	1	80	2	
10	5	172	90	100	70	1/2	80	1	
11	5.5	164	90	100	60	1	80	1/2	
12	6	164	90	100	60	1	80	1	
13	6.5	164	90	100	60	1/2	80	1	
14	7	160	90	100	60	5	80	1	
15	7.5	160	90	90	60	1	80	1/2	
16	8	156	90	90	50	1/2	80	1/2	
17	8.5	156	90	90	50	1	70	1	
18	9	148	90	90	50	1/2	70	1/2	
19	9.5	148	80	90	50	1	70	1/2	
20	10	132	80	70	0		50	1	
21	10.5	128	40	70	0		30	1/2	Dilateert
22	11	120	20	60	0		30	1/2	
23	11.5	116	20	60	0		10	1/2	
24	12	112	0	30	0		10	1/2	
25	12.5	112	0	20	0		0		
26	13	104	0	0	0		0		
27	13.5	96	0	0	0		0		
28	14	82	0	0	0		0		
29	14.5	78	0	0	0		0		
30	15	72	0	0	0		0		
31	15.5	64	0	0	0		0		
32	16	56	0	0	0		0		
33	16.5	48	0	0	0		0		
34	17	†							

Uit dit verslag blijkt ook, dat de eerste injecties practisch geen verschillen gaven. Verder zagen wij, dat het hart nauwelijks reageerde op de 7^e tot de 19^e injectie. Ook de frequentie daalde slechts weinig.

In dit experiment was de Th. D. van de R.boezem resp. 12 en 10 mg., die van de L.boezem resp. 13 en 12.5 mg. De V. Th. D. was 13 mg. en de M. D. 10.5 mg.; de L. D. was 17 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus = 2.5 mg.; dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. 4 mg.

Zelfs in dit experiment, waarbij het hart niet zoo gevoelig was voor HCl.Rauwolfini, zagen wij toch, dat de M. D. nog ver beneden de V. Th. D. lag, n.l. 5 injecties.

De uitkomsten van mijn experimenten met HCl.Rauwolfini (volgens de normale methode) waren nu als volgt:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naßfibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th.D. M. D.	Verschil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
6	6.5	7	6.5	6.5	7	6.5	8.5	- 0.5	1.5
7	Na 8.5 mg. (17 ^e injectie) kamerfibrilleeren tot †								
20	6	7.5	5.5	7	7.5	5.5	7.5	- 2	0
21	10	10.5	8.5	10	10.5	7	12	- 3.5	1.5
22	12	13	10	12.5	13	10.5	17	- 2.5	4
32	5	5	4	4.5	5	4	5.5	- 1	0.5
33	9.5	9.5	5.5	9	9.5	8.5	12	- 1	2.5
37	7.5	8	7.5	7.5	8	7.5	9.5	- 0.5	2
gemidd. waarden	8.1	8.6	6.8	8.1	8.6	7.1	10.3	- 1.6	1.7

Uit deze gemiddelden blijkt, dat de L.boezem het minst de anti-fibrilleerende invloed van HCl.Rauwolfini ondervond, zoodat de Th. D. voor de L.boezem tevens de V. Th. D. was.

De dosis, waarbij dilatatie optrad, lag 1.6 mg. (3 injecties) beneden de V. Th. D., terwijl de dood intrad, wanneer nog slechts 1.7 mg. (ruim 3 injecties), na het bereiken van het volledig therapeutisch effect, gegeven werd.

Uit deze waarden blijkt wel duidelijk, dat HCl.Rauwolfini een sterke toxische werking op het hart uitoefende.

Met *gedecerebreerde* katten zijn slechts 2 experimenten verricht n.l. de No. 103 en 104 (beide $\frac{1}{2}$ uur gewacht).

De verslagen laat ik hier volgen:

HCl.Rauwolfini.

Exp. no. 103. 30-1-'37.

Gewicht Kat 3500 Gr.

Aantal injecties	mg per K.G.	Frequen tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	192	170	200	120	$\frac{1}{2}$	170	1	Dilateert
1	0.5	160	140	160	90	$\frac{1}{2}$	140	1	
2	1	160	140	140	90	1	100	$\frac{1}{2}$	
3	1.5	148	140	130	90	$\frac{1}{2}$	90	$\frac{1}{2}$	
4	2	144	140	130	70	2	90	$\frac{1}{2}$	
5	2.5	128	120	120	70	2	70	1	
6	3	112	100	100	70	$\frac{1}{2}$	50	$\frac{1}{2}$	
7	3.5	104	80	80	40	$\frac{1}{2}$	20	1	
8	4	80	60	50	0		0		
9	4.5	72	50	30	0		0		
10	5	60	20	10	0		0		
11	5.5	48	0	0	0		0		
12	6	44	0	0	0		0		
13	6.5	†							

Het resultaat in dit experiment was iets beter dan in het voorgaande; echter reageerde de R.boezem bijna niet op de 2^e tot 4^e injectie.

HCl.Rauwolfini.

Exp. no. 104. 1-2-'37.

Gewicht Kat 2500 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	160	170	210	120	1	170	1 1/2	Dilateert
1	0.5	160	170	190	120	1	170	1	
2	1	160	140	170	100	2	160	2	
3	1.5	136	130	170	100	2	160	2	
4	2	148	110	150	90	1	130	1	
5	2.5	160	110	150	90	1 1/2	130	1 1/2	
6	3	148	110	140	80	2	120	1	
7	3.5	144	90	130	70	2	120	1	
8	4	140	90	130	70	2	100	1	
9	4.5	132	80	120	70	1	100	1	
10	5	128	80	120	60	2	100	1	
11	5.5	120	70	110	60	2	90	2	
12	6	108	50	110	50	1	90	2	
13	6.5	104	50	100	40	1	90	1	
14	7	92	40	100	20	1	80	1	
15	7.5	84	40	80	0		60	1	
16	8	72	40	80	0		60	1	
17	8.5	60	0	60	0		20	1 1/2	
18	9	52	0	20	0		0		
19	9.5	44	0	0	0		0		
20	10	†							

De invloed van HCl.Rauwolfini was hier geringer dan in het vorige experiment.

Met deze 2 experimenten mogen wij natuurlijk geen oordeel vellen over het al of niet beter worden van het effect door decerebreeren. Bij beiden zagen wij echter de dilatatie optreden, vóór het bereiken van het volledig therapeutisch effect.

VAN DONGEN (23, pag. 24) vond een goede werking van Rauwolfine bij een doseering van 0.5 mg. per Kg. kat. Verhoogde hij de dosis tot 2 mg., dan werd hierdoor de werking niet sterker. Grootere doses dan 2 mg. heeft hij niet gebruikt.

In mijn experimenten zagen wij juist, dat deze kleine doses absoluut geen effect vertoonden. Dit trad pas op, als wij de M. D. naderden.

Aan de kleine schommelingen in de klosafstanden, die ik als physiologisch beschouw, hecht ik dan ook geen waarde.

De eenige werking, welke ik bij Rauwolfine zag, was een vergiftiging van het hart, waardoor vanzelfsprekend de waarden daalden. Een specifiek antifibrilleerende werking kan ik, volgens mijn experimenten, niet aan Rauwolfine toeschrijven.

DE ANTIFIBRILLEERENDE WERKING VAN LUMINAL.

Dit bekende slaapmiddel werkt vooral op de hersenstam.

Nu zagen BRAUN en SAMET (21), dat het fibrilleren tegengegaan werd als de n.n.vagi en de ganglia stellata doorgesneden werden. Zij meenden nu, dat er in de hersenen een „woelreflex” zou zijn en dat deze, bij doorsnijden van de hartzenuwen, uitgeschakeld zou worden.

Zij probeerden nu, door middel van Luminal, dit reflexcentrum pharmacologisch uit te schakelen.

Na toediening van Luminal meenden zij dan ook een verhoogde resistentie tegen het fibrilleren gevonden te hebben.

BIJLSMA (24) en BERTRAND en THIERRY (25) hebben aangetoond, dat het aannemen van een woelreflex zeer betwijfeld moet worden. VAN DONGEN (23) vond, dat de andere stamhypnotica, zooals Veronal, Dial, Somnifeen, e.a. geen effect op het fibrilleren hadden. Dit pleit dus ook tegen het aannemen van een woelreflex.

VAN DONGEN (23) vond echter wel een antifibrilleerende werking van Luminal.

KOCHMANN (37) geeft aan, dat bij zoogdieren de bloeddruk door kleine giften Luminal niet, door grootere sterk daalt.

Doorstrooming van het geïsoleerde kikkerhart met 0.05 % Luminaloplossing geeft een verlangzaming van het tempo en kleiner worden van het polsvolume.

De bloeddrukdaling zou voornamelijk tot stand komen door verlamming van het vasoconstrictorische centrum. Het hart zou maar weinig beschadigd worden. Na de letale dosis zou de dood optreden door verlamming van het ademhalingscentrum, terwijl het hart krachtig doorklopt.

DE BOER (31) vond, dat Luminal geen antifibrilleerende werking vertoont.

Daar ik het onoplosbare Luminal niet intraveneus kon injicieeren, gebruikte ik het oplosbare Na-zout. De oplossing bevatte 50 mg. phenyl-aethyl-barbituurzuur-Na per cc. Per Kg. kat gaf ik dus

per injectie 25 mg. Dit is de „minimaal werkzame dosis”, volgens VAN DONGEN (23).

In totaal heb ik 17 experimenten met Luminal-Na verricht en wel bij:

- 14 katten, volgens de normale methode,
- 3 katten, welke gedecerebreerd waren.

De volgende verslagen mogen een beeld geven van het verloop van de experimenten met Luminal-Na.

Experiment No. 12 (volgens de normale methode).

Luminal-Na.

Exp. no. 12. 18-11-'36.

Gewicht Kat 3000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	232	160	170	130	1	140	1	Dilateert
1	25	184	160	170	130	1	150	1	
2	50	176	150	170	120	2	140	1	
3	75	164	150	170	120	1	130	1	
4	100	148	150	180	120	1	130	1	
5	125	132	150	180	120	1	130	2	
6	150	128	150	170	110	1	130	1	
7	175	116	150	160	100	1	130	1	
8	200	112	140	160	100	1	110	1	
9	225	104	130	150	90	1	110	1	
10	250	104	130	140	80	1	110	1	
11	275	100	110	130	80	1	100	1	
12	300	100	100	130	70	1	100	1	
13	325	96	100	130	60	1	100	1	
14	350	92	90	130	50	1	90	1	
15	375	88	80	130	50	1	80	1	
16	400	88	80	120	50	1	70	1/2	
17	425	88	80	110	10	1/2	30	1	
18	450	88	70	90	0		0		
19	475	80	70	80	0		0		
20	500	80	50	60	0		0		
21	525	72	40	0	0		0		
22	550	†							

De invloed op het hart openbaarde zich meer op de spiervezels, dan op de fibrilleerneiging. De frequentie daalde geleidelijk, de dilatatie trad nogal vlug op, maar op het fibrilleeren had het practisch geen invloed.

De Th. D. van de R.boezem waren resp. 550 en 450 mg.; die voor de L.boezem resp. 525 en 450 mg. De V. Th. D. was dus 550 mg. De M. D. was 300 mg. en de L. D. ook 550 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was -250 mg., dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. $= 0$.

Hier kon dus pas na de letale dosis het fibrilleeren niet meer worden opgewekt.

Dat 25 mg. in dit experiment zeker niet de minimaal werkzame dosis was, blijkt wel, als wij zagen, dat tot de 8e injectie de klosafstanden nauwelijks kleiner waren geworden. Ook verder in het experiment zagen wij de waarden zoo onregelmatig en weinig dalen, dat de antifibrilleerende werking van Luminal-Na practisch nihil is te noemen.

Dat Luminal absoluut geen invloed op het fibrilleeren heeft, vertoont het volgende verslag van experiment No. 17.

Luminal-Na.

Exp. no. 17. 20-11-'36.

Gewicht Kat 2500 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	192	160	190	130	$\frac{1}{2}$	170	1	
1	25	200	150	190	130	$\frac{1}{2}$	170	1	
2	50	184	150	190	130	1	170	$\frac{1}{2}$	
3	75	172	150	180	130	$\frac{1}{2}$	160	$\frac{1}{2}$	
4	100	152	150	180	130	1	160	1	
5	125	140	150	170	120	1	160	2	
6	150	128	150	170	120	1	160	$\frac{1}{2}$	
7	175	120	150	170	110	2	160	$\frac{1}{2}$	
8	200	112	150	170	110	1	150	1	
9	225	108	150	170	110	1	150	1	
10	250	100	150	170	110	$\frac{1}{2}$	150	1	
11	275	96	140	170	110	$\frac{1}{2}$	150	$\frac{1}{2}$	
12	300	80	140	170	110	1	150	1	
13	325	76	140	170	110	$\frac{1}{2}$	150	$\frac{1}{2}$	
14	350	76	140	170	90	$\frac{1}{2}$	120	1	
15	375	72	140	170	90	1	120	1	Dilateert
16	400	72	140	170	90	1	120	$\frac{1}{2}$	
17	425	68	140	170	90	$\frac{1}{2}$	120	$\frac{1}{2}$	
18	450	60	140	170	80	1	110	1	Intracardiaal
19	475	60	130	170	80	$\frac{1}{2}$	110	$\frac{1}{2}$	"
20	500	60	120	160	70	2	110	$\frac{1}{2}$	"
21	525	56	100	150	50	$\frac{1}{2}$	80	1	"
22	550	52	100	130	40	$\frac{1}{2}$	80	$\frac{1}{2}$	"
23	575	48	90	130	20	$\frac{1}{2}$	50	$\frac{1}{2}$	"
24	600	48	80	110	0		0		"
25	625	†							"

Ook in deze tabel zien wij, dat er van een minimaal werkzame dosis van Luminal-Na geen sprake is. Er moest 14 maal ingespoten worden, voordat de waarden voor het nafibrilleeren meer dan 20 gedaald waren, terwijl wij 19 maal moesten inspuiten, om ook de fibrilleerwaarden meer dan 20 te doen dalen. Alleen voor het nafibrilleeren werd nog juist de Th. D. bereikt, de fibrilleerwaarden kwamen niet tot 0, m. a. w. de *L. D. was gelijk aan de V. Th. D.* Bij de 15e injectie ging het hart reeds dilateeren. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was hier — 250 mg. en het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. was hier 0.

Daar ik zelf eenigszins verbaasd was over een zoo slechte werking, en dit misschien veroorzaakt zou kunnen zijn, doordat de ingespoten stof niet in de circulatie kwam, heb ik de laatste 8 injecties intracardiaal gegeven. De stof kwam daarbij dus direct met de *volle concentratie* in het hart en werd dus niet, zooals anders, eerst door het bloed verdund. Maar zelfs deze intracardiale injecties hadden geen antifibrilleerend effect.

Hiermee is m.i. wel duidelijk de absolute onwerkzaamheid van Luminal-Na ten opzichte van het fibrilleeren, aangetoond.

Nog duidelijker laat het volgende verslag dit zien.

Luminal-Na.

Exp. no. 28. 4-12-'36.

Gewicht Kat 3900 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Freque- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	184	150	180	130	$\frac{1}{2}$	160	$\frac{1}{2}$	Dilateert
1	25	192	140	180	130	2	160	1	
2	50	168	140	170	130	$\frac{1}{2}$	150	2	
3	75	164	140	170	120	$\frac{1}{2}$	150	1	
4	100	148	140	160	110	$\frac{1}{2}$	150	$\frac{1}{2}$	
5	125	140	140	160	110	$\frac{1}{2}$	150	$\frac{1}{2}$	
6	150	128	140	160	100	1	130	$\frac{1}{2}$	
7	175	120	140	150	100	1	130	$\frac{1}{2}$	
8	200	120	130	150	100	1	130	$\frac{1}{2}$	
9	225	116	130	150	100	$\frac{1}{2}$	120	$\frac{1}{2}$	
10	250	116	130	150	100	$\frac{1}{2}$	110	$\frac{1}{2}$	
11	275	108	130	150	80	1	110	$\frac{1}{2}$	
12	300	104	130	150	80	1	100	$\frac{1}{2}$	
13	325	104	120	150	70	1	80	$\frac{1}{2}$	
14	350	96	120	130	70	1	80	$\frac{1}{2}$	
15	375	†							

In dit verslag zien wij, dat, bij het bereiken van de letale dosis na 14 injecties, de klosafstand voor het fibrilleeren van de R.boezem slechts 30 (= 20 % van de begin afstand) was gedaald. Voor de L.boezem was deze daling 50 (= 28 %); voor het naïfibrilleeren van de R.boezem 60 (= 46 %) en voor dat van de L.boezem 80 (= 50 %). Verder zien wij, dat de „minimaal werkzame dosis” volgens VAN DONGEN, geen uitwerking had.

Het Luminal-Na werkt dus wel op de spierwand (het hart dilateert en blijft stilstaan in dilatatie), maar een antifibrilleerend vermogen bezit het niet.

Dat de V. Th. D. gelijk was aan de L. D., was niet alleen bij experiment No. 17 en 28 het geval, hetzelfde kreeg ik ook bij de experimenten No. 15 (de waarde voor het fibrilleeren van de L.boezem daalde niet tot 0);

No. 16 (geen van de 4 waarden daalde tot 0);

No. 18 (alleen de nafibrilleerwaarden daalden tot 0);

No. 27 (de waarde voor het fibrilleeren van de R.boezem daalde niet tot 0);

No. 30 (de waarde voor het fibrilleeren van de L.boezem daalde niet tot 0);

No. 31 (alleen de waarde voor het nafibrilleeren van de R.boezem daalde tot 0).

Dus bij 8 van de 14 experimenten, volgens de normale methode, daalden één of meer van de waarden niet tot een klosafstand 0. Er was dus, ondanks de doodelijke hoeveelheid Luminal-Na, nog fibrilleeren of nafibrilleeren op te wekken.

Van deze 8 experimenten zijn er 3, waarbij ik, gedurende het laatste $\frac{1}{3}$ gedeelte van het experiment, intracardiaal de stof heb ingespoten, zonder daarvan méér succes te hebben gezien.

De resultaten van de genoemde 14 experimenten volgen nu:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Nafibrilleeren Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Verschil	Verschil	OPMERKINGEN
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.				V.Th. D. M. D.	V.Th. D. L. D.	
11	350	350	325	325	350	225	375	—125	25	laatste 7 inj. intrac.
12	550	525	450	450	550	300	550	—250	0	
15	425	450	425	425	450	375	450	— 75	0	
16	425	425	425	425	425	350	425	— 75	0	laatste 8 inj. intrac. laatste 3 inj. intrac.
17	625	625	600	600	625	375	625	—250	0	
18	550	550	500	525	550	325	550	—225	0	
19	300	300	250	275	300	225	375	— 75	75	laatste 4 inj. intrac.
24	500	500	450	450	500	175	525	—325	25	laatste 7 inj. intrac.
26	300	300	275	275	300	175	350	—125	50	
27	425	400	350	375	425	350	425	— 75	0	
28	375	375	375	375	375	300	375	— 75	0	
29	350	375	325	325	375	250	400	—125	25	
30	300	325	250	300	325	200	325	—125	0	
31	375	375	350	375	375	275	375	—100	0	
gemidd. waarden	418	420	382	396	423	279	438	—144	14	

Wij zien hieraan, dat het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. — 144 mg. is en dat de letale dosis slechts 14 mg. boven de V. Th. D. ligt.

Luminal-Na bezat in mijn experimenten, volgens de normale methode, dus absoluut geen antifibrilleerende eigenschappen.

Hoe was nu de werking bij *gedecerebreerde* katten?

Hiermede heb ik 3 experimenten verricht n.l. No. 62, 63 en 66. De resultaten waren zeer wisselend. Bij alle drie waren de lijsten kort, n.l. na 9 of 12 injecties werd de doodelijke dosis bereikt. Het hart was dus gevoeliger geworden. Ook de werking op het fibrilleeren was toegenomen, echter in dezelfde mate als de giftige werking, wat betreft de experimenten 62 en 66, zoodat voor het fibrilleeren voor beide de 0 waarde niet werd bereikt. In experiment 63 was de antifibrilleerende werking meer toegenomen dan de giftigheid, zoodat wij hier een betere werking van Luminal-Na zagen.

Ter verduidelijking laat ik het verslag van experiment No. 63 en 66 (beiden gedecerebreerd) volgen.

Luminal-Na.

Exp. no. 63. 5-1-'37.

Gewicht Kat 2400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Freque- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	272	190	160	100	$\frac{1}{2}$	90	$\frac{1}{2}$	Dilateert
1	25	200	170	160	100	$\frac{1}{2}$	80	$\frac{1}{2}$	
2	50	168	160	150	60	$\frac{1}{2}$	60	$\frac{1}{2}$	
3	75	156	110	120	40	$\frac{1}{2}$	30	$\frac{1}{2}$	
4	100	156	70	60	0		0		
5	125	128	0	0	0		0		
6	150	116	0	0	0		0		
7	175	96	0	0	0		0		
8	200	64	0	0	0		0		
9	225	†							

We zien hier, dat de V. Th. D. 125 mg. was en de M. D. 100 mg. Het verschil was dus slechts — 25 mg. (1 injectie). De L. D. was 225 mg., dus het verschil met de V. Th. D. was 100 mg. (4 injecties). Dit experiment vertoonde verreweg de beste resultaten van Luminal-Na.

Luminal-Na.

Exp. no. 66. 6-1-'37.

Gewicht Kat 3200 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	212	160	190	120	1	150	1	Dilateert
1	25	176	160	170	120	1	140	1	
2	50	160	140	150	100	1	120	1	
3	75	148	130	140	100	1	100	1	
4	100	132	120	120	80	1	100	$1\frac{1}{2}$	
5	125	116	110	110	80	$1\frac{1}{2}$	90	$1\frac{1}{2}$	
6	150	96	100	100	20	$1\frac{1}{2}$	0		
7	175	88	80	80	0		0		
8	200	80	40	50	0		0		
9	225	†							

Hier zagen wij, dat de giftigheid voor het hart was toegenomen; evenals bij het bovenstaande experiment was de L. D. 225 mg. (volgens de normale methode was het gemiddelde van de L. D. 438 mg.).

Echter in dit experiment was de V. Th. D. gelijk aan de L. D. daar, even voordat het hart het opgaf, de beide boezems nog tot fibrilleeren waren te brengen.

Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was hier — 75 mg.

Ook in dit experiment had Luminal-Na dus geen antifibril-
leerende werking.

De conclusie, welke ik uit mijn experimenten met Luminal-Na moet trekken is, dat deze stof een toxische werking op het hart uitoefent, maar dat de neiging om te fibrilleeren er niet door wordt beïnvloed.

DE INVLOED VAN URETHAAN OP HET FIBRILLEEREN.

Deze stof, het Carbaminas aethylicus $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, is een bekend slaapmiddel. De werkzame bestanddeelen zijn een kool-
waterstofgroep en een amidogroep, waardoor de hypnotische werking gecombineerd zou worden met een prikkelende werking op het ademhalingscentrum. De bloeddruk blijft ongeveer constant. Volgens SCHIEDEBERG (38) zou zelfs een sterk hypnotisch werkende dosis noch de circulatie, noch de ademhaling aantasten.

Toxische doses geven volgens CUSHNY (39) verlamming van het ademhalingscentrum, terwijl, volgens DIEBALLA (40), er pas een beschadiging van het hart optreedt bij een concentratie van Urethaan, welke 144 maal die van Chloroform is.

Over de invloed ervan op arythmiën heb ik in de literatuur niets gevonden.

Bij toeval vond VAN DONGEN (26) bij het narcotiseeren van zijn proefdier met Urethaan, dat deze een verhoogde resistentie tegen experimenteel woelen zou gekregen hebben.

Als „minimaal werkzame dosis” vond hij 300 mg. Urethaan per Kg. kat of konijn.

In totaal heb ik 14 experimenten met Urethaan gedaan en wel 10 volgens de normale methode en 4 bij gedecerebreerde katten.

Ik gaf per injectie per Kg. kat 0.5 cc. van een oplossing, welke 300 mg. Urethaan bevatte, dus een 60 % oplossing. Bij kamertemperatuur was deze oplossing oververzadigd en kristalliseerde uit, bij lichaamstemperatuur bleef de stof echter opgelost.

Enkele voorbeelden van de werking van Urethaan mogen hier volgen. Experiment No. 34 (volgens de normale methode):

Urethaan.

Exp. no. 34. 9-12-'36.

Gewicht Kat 2500 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	140	200	200	140	$1\frac{1}{2}$	170	1	
1	300	108	180	190	100	1	160	$1\frac{1}{2}$	
2	600	100	160	190	90	1	130	1	post injectionem langz. kamerfreq.
3	900	100	150	190	90	1	130	1	„ „ „
4	1200	100	150	180	80	2	120	1	„ „ „
5	1500	108	150	180	80	1	120	1	„ „ „
6	1800	120	130	160	80	1	120	$1\frac{1}{2}$	Kamers 15 sec. stil ademh.
7	2100	84	120	160	70	$1\frac{1}{2}$	120	$1\frac{1}{2}$	„ 60 „ „ „
8	2400	76	110	160	50	$1\frac{1}{2}$	100	$1\frac{1}{2}$	„ 120 „ „ „
9	2700	68	110	160	30	1	100	$1\frac{1}{2}$	„ 90 „ „ „
10	3000	96	90	160	10	$1\frac{1}{2}$	80	$1\frac{1}{2}$	„ 30 „ „ „
11	3300	96	90	140	0		80	$1\frac{1}{2}$	„ 120 „ „ „ Dilatatie
12	3600	96	90	140	0		60	$1\frac{1}{2}$	„ 60 „ „ „
13	3900	96	90	100	0		60	$1\frac{1}{2}$	„ 180 „ „ massage
14	4200	104	90	100	0		30	$1\frac{1}{2}$	„ 120 „ „ ademh.
15	4500	160	30	60	0		0		„ 150 „ „ massage
16	4800	152	30	60	0		0		„ 90 „ „ „
17	5100	52	0	0	0		0		„ 90 „ „ „
18	5400	†							

Na de 2^e injectie begon de kamer langzamer te kloppen, na eenige tijd herstelde dit zich en daarna werden de waarden bepaald. Dit herhaalde zich na elke verdere injectie. Na de 6^e injectie klopten de kamers steeds langzamer, stonden 15 sec. stil, begonnen daarna weer te kloppen (na een inspiratie waarbij het hart door de longen iets werd bewogen), tot de normale frequentie weer bereikt was; daarna werden de waarden bepaald. Dit ging zoo door, tot de 13^e injectie. De kamers bleven 3 minuten stilstaan, maar na even masseeren begonnen ze weer te kloppen, eerst langzaam, de eerste slagen synchroon met de ademhaling, daarna sneller. In het begin zeer onregelmatig, tenslotte klopte het geheele hart weer normaal.

Na de 17^e injectie gelukte het mij ook niet meer, het hart door massage weer te laten kloppen, en bleef het stilstaan in maximale dilatatie.

Het gedrag van de boezems was zeer wisselend. In het begin, als de kamers stilstonden, klopten ze nog even door, daarna gingen ze ook langzamer kloppen, totdat ze stilstonden. Na eenige tijd begonnen ze spontaan weer. In dit verloop waren echter zeer veel wisselingen. Nu eens klopte één boezem, terwijl de andere stilstond, dan weer klopten ze in verschillend rythme, soms zagen we het Tawara rythme.

Een regelmaat in de boezemwerking was niet te zien; dikwijls werkte elke hartafdeeling volkomen zelfstandig en onafhankelijk van de anderen.

Wat was nu het effect van Urethaan in dit experiment op het boezemfibrilleeren.

Wij zien, dat de Th. D. voor de R.boezem 5100 en 3300 mg. was en voor de L.boezem 5100 en 4500 mg. De V. Th. D. was dus 5100 mg. De M. D. was 3300 mg. en L. D. 5400 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was — 1800 mg., het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 300 mg.

Er trad dus pas effect op, als het hart bijna dood was. Een practische werking was aan Urethaan in dit experiment niet toe te schrijven.

De daling van de waarden ging ook zóó onregelmatig, (b.v. van 10^e—14^e injectie bleef de klosafstand voor het fibrilleeren van de R.boezem constant) dat ook hieruit de onwerkzaamheid van Urethaan blijkt. Het volgende verslag demonstreert dit nog duidelijker.

Urethaan.

Exp. no. 35. 10-12-'36.

Gewicht Kat 3000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	252	170	140	140	1	140	1	
1	300	212	170	140	130	1	130	1	
2	600	212	170	150	90	1	130	1	
3	900	204	160	140	90	1	130	1/2	
4	1200	192	160	140	90	1/2	130	1/2	Direct na de inj. kamers langzaam
5	1500	188	160	140	90	1/2	130	1/2	"
6	1800	180	160	140	90	1/2	130	1	"
7	2100	164	160	140	80	1	130	1	"
8	2400	148	140	140	80	1/2	130	1/2	Na de inj. kamers onregel.m.en langz.
9	2700	148	140	140	80	1	120	1/2	"
10	3000	144	140	140	80	1	120	1/2	"
11	3300	140	130	130	60	1/2	120	1/2	"
12	3600	136	110	130	60	1/2	120	1/2	Na de inj. 30 sec. stilstand
13	3900	132	100	130	40	1	110	2	" 40 "
14	4200	132	100	130	40	1/2	110	1	" 70 " Dilatatie
15	4500	128	80	130	40	1/2	80	1/2	" 5 "
16	4800	112	80	100	20	1	80	1/2	" 15 "
17	5100	108	80	100	20	1/2	80	1/2	" 30 "
18	5400	112	80	100	0		70	1	" 40 "
19	5700	112	80	100	0		70	1	" 150 "
20	6000	†							" 30 sec., daarna 12 sl. †

Na de 20e injectie bleven de kamers stilstaan, na 30 sec. werd door massage getracht de kamers weer te doen kloppen. Dit gelukte, maar na 12 kamercontracties bleven de ventrikels weer staan en waren door massage nu niet meer tot contractie te brengen. De boezems pulseerden nog eenige tijd langzaam en onregelmatig en bleven ook weldra staan.

Wij zien dan, dat alleen bij de R.boezem het nafibrilleeren onderdrukt was, het effect op de andere waarden was gering, een V. Th. D. werd niet bereikt.

Urethaan was dus ook in dit experiment absoluut onwerkzaam.

Deze onwerkzaamheid wordt door de volgende experimenten, op een andere wijze, nog duidelijker aangetoond.

Urethaan.

Exp. no. 36. 10-12-'36.

Gewicht Kat 2100 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	192	180	250	150	2	220	1	
1	300	216	180	250	140	1	220	$1\frac{1}{2}$	
2	600	196	180	250	140	1	210	$1\frac{1}{2}$	
3	900	188	180	240	140	1	210	1	
4	1200	172	160	230	120	1	190	$1\frac{1}{2}$	Na de inj. langz. en onregelmatig
5	1500	160	160	220	120	$1\frac{1}{2}$	180	2	"
6	1800	152	160	210	120	1	170	1	"
7	2100	128	140	170	100	$1\frac{1}{2}$	120	$1\frac{1}{2}$	Spontaan boezemfibrilleeren
8	2400	112	120	140	90	$1\frac{1}{2}$	120	$1\frac{1}{2}$	Na de inj. 40 sec. stilstand Dilatatie
9	2700	96	90	120	70	$1\frac{1}{2}$	100	$1\frac{1}{2}$	" 70 "
10	3000	72	90	120	40	1	90	$1\frac{1}{2}$	" 10 "
11	3300	56	80	120	0		50	1	" 120 "
12	3600	52	30	70	0		0		" 90 "
13	3900	44	0	20	0		0		" 30 "
14	4200	†							

Ook hier werd geen volledig therapeutisch effect bereikt.

Maar na 2100 mg. Urethaan, zagen wij plotseling, direkt na de 7^e injectie, dus alvorens geprikkeld werd, *spontaan* boezemfibrilleeren optreden.

Dit dus, nadat 7 maal de „minimaal werkzame dosis” volgens VAN DONGEN was gegeven.

Nog mooier zien wij dit in het volgende verslag van experiment No. 44.

Urethaan.

Exp. no. 44. 15-12-'36.

Gewicht Kat 2300 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Fre- quen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	172	190	180	150	1/2	180	1	
1	300	120	190	180	150	1/2	170	1	
2	600								Boezems gaan direkt na de inj. spontaan fibr.
3	900								Boezems blijven fibrilleeren
4	1200								"
5	1500								"
6	5	176	180	180	130	1	170	1	5 mg. Chinidinum purissimum
7	1800	172	190	190	130	1	160	1/2	
8	2100	156	190	170	120	1/2	150	1	
9	2400	148	180	170	120	1	150	1/2	2 sec. stilstand
10	2700	144	180	160	120	1/2	150	1/2	10 " Dilateert
11	3000	112	160	150	100	1/2	110	1/2	120 " "
12	3300	80	90	100	30	1/2	50	1/2	60 " "
13	3600	†							

Na de 2^e injectie begonnen de boezems *spontaan* te fibrilleeren voordat geprikkeld werd. Dit was noch door massage, noch door electrisch prikkelen op te heffen.

Na 5 minuten werd de 3^e injectie van 300 mg. Urethaan gegeven. De boezems bleven fibrilleeren, ook na de 4^e en 5^e injectie.

Er werd daarna 5 mg. Chinidinum purissimum ingespoten. 20 sec. na de injectie (de tijd welke verloopt, voordat de ingespoten stof het hart bereikt) hield het fibrilleeren op. 5 min. daarna werd doorgegaan met de Urethaan injecties.

Dit was wel het mooiste bewijs, dat Urethaan geen antifibrilleerende invloed heeft.

Hiertegenover zagen wij direct effect van Chinidinum purissimum, de stof welke volgens SANCHES (46) absoluut geen invloed zou uitoefenen.

De resultaten van mijn experimenten met Urethaan, volgens de normale methode, waren nu als volgt:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Nafibrilleeren Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Vershil V.Th. D.	Vershil V.Th. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.				M. D.	L. D.
34	5100	5100	3300	4500	5100	3300	5400	—1800	300
35	6000	6000	5400	6000	6000	4200	6000	—1800	0
36	3900	4200	3300	3600	4200	2400	4200	—1800	0
38	3600	3600	3600	3600	3600	3000	3900	— 600	300
39	3600	3600	3000	3300	3600	2400	3900	—1200	300
43	3000	3000	3000	3000	3000	2400	3300	— 600	300
44	3600	3600	3600	3600	3600	2700	3600	— 900	0
45	geen bruikbare waarden. Kamerfibrilleeren tot †								
46	" " "								
79	" " Zeer slecht hart.								
gemidd. waarden	4114	4157	3600	3943	4157	2914	4329	—1243	171

Bij experiment No. 45 kregen wij, na de 2^e injectie kamerfibrilleeren. Dit was noch door massage, noch door electrisch prikkelen op te heffen en het fibrilleeren bleef totdat de dood intrad.

Bij experiment No. 46 bleven de kamers na de 6^e injectie 2 min. stilstaan. Na massage herstelde de werking zich zeer matig. Bij de volgende (7^e injectie) ontstond door het prikkelen van de boezems kamerfibrilleeren. Dit was niet op te heffen en ging door tot de dood.

Bij experiment No. 79 zagen we na de 1^e injectie het hart dilateeren; bij de 2^e injectie werden de waarden voor het nafibrilleeren = 0, terwijl na de 3^e injectie de dood intrad.

Van de resteerende 7 bruikbare experimenten zien wij bij de No's. 35, 36 en 44, dat de V. Th. D. niet bereikt werd. Deze dosis viel dus samen met de L. D.

Uit het gemiddelde blijkt, dat het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. — 1243 mg. was, dus meer dan 4 injecties, terwijl het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. 171 mg. was, dus minder dan één injectie. Ook hieruit blijkt wel de absolute onwerkzaamheid van Urethaan tegen het fibrilleeren.

De werking van Urethaan bij gedecerebreerde katten.

Hierover heb ik 4 experimenten verricht n.l. de No. 74, 78, 80 en 98. Bij experiment 98 ontstond, door het prikkelen van de boezem, tevens kamerfibrilleeren en trad de dood in.

De invloed van het decerebreeren was gering. De L. D. werd eerder bereikt, dus het hart werd gevoeliger voor de giftige invloed van Urethaan. Invloed op het fibrilleeren werd niet gevonden. De M. D. was bij experiment No. 74 en 80 zeer dicht bij de L. D.; bij experiment No. 78 was het verschil tusschen beide grooter.

De volgende verslagen mogen dit verduidelijken.

Urethaan.

Exp. no. 78. 15-1-'37.

Gewicht Kat 3500 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	160	190	190	90	1	150	1	
1	300	172	190	190	90	1	140	1	
2	600	148	180	180	90	1	140	1	Na de inj. kamers langz., boezems ook
3	900	140	160	180	90	1	130	1	" "
4	1200	136	120	150	80	2	110	2	1 min. stil massage. Dilatatie
5	1500	144	130	150	80	1	110	1	$\frac{1}{2}$ " "
6	1800	132	120	150	80	$\frac{1}{2}$	110	$\frac{1}{2}$	1 " "
7	2100	136	120	150	80	$\frac{1}{2}$	100	1	10 sec. " "
8	2400	112	100	120	60	2	70	1	2 min. " Langz. herstel
9	2700	84	80	90	30	1	50	1	1 " "
10	3000	52	40	40	0		0		$\frac{1}{2}$ " "
11	3300	48	0	0	0		0		2 " "
12	3600	†							

In dit experiment was de V. Th. D. 300 mg. kleiner dan de L. D., de M. D. was echter al bij 1200 mg. bereikt en het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D., was hier — 2100 mg.

Een anti-fibrilleerende werking was ook in dit experiment afwezig.

Experiment No. 80 verliep als volgt:

Urethaan.

Exp. no. 80. 18-1-'37.

Gewicht Kat 3400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	120	170	190	140	1/2	170	1	
1	300	176	150	170	130	1/2	160	1/2	
2	600	160	150	160	130	1	140	1/2	Na de inj. langz. boezem normaal
3	900	144	150	160	130	1/2	140	1/2	" " "
4	1200	132	140	160	130	1/2	140	1/2	Na de inj. kamers gehalv. rythm. ..
5	1500	124	140	160	120	1	140	1/2	" " "
6	1800	112	140	150	120	1/2	130	1/2	" " b. langzamer
7	2100	96	130	150	110	1/2	130	1/2	Kamers 15 sec. stil
8	2400	84	130	150	110	1/2	130	1	" 60 " (massage)
9	2700	76	130	140	100	1	110	1	" 30 " "
10	3000	56	100	110	80	1/2	80	1/2	" 90 " Dilateert
11	3300	44	60	90	20	1/2	40	1/2	" 120 " "
12	3600	†							

In dit experiment werd voor geen van de waarden de Th. D. bereikt, deze waren dus 3600 mg., evenals de V. Th. D.

De M. D. was 3000 mg., de L. D. was eveneens 3600 mg.

Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was — 600 mg.; dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 0.

Hieruit en ook uit het verloop van de klosafstanden blijkt weer de ongeschiktheid van Urethaan als therapeuticum tegen het boezemfibrilleeren.

Bij decerebratie waren de resultaten niet beter dan bij de normale methode.

Uit al mijn experimenten met Urethaan blijkt wel, dat deze stof geen antifibrilleerende eigenschappen bezit.

DE ANTIFIBRILLEERENDE WERKING VAN EMETINE.

Deze stof is een van de alcaloiden, welke in de wortels van Cephælis Ipecacuanha Wildenowi worden gevonden.

In 1816 kreeg PELLETIER deze alcaloiden als onzuiver alcoholisch extract en in 1817 gelukte het MAGENDIE en PELLETIER (41) hieruit een stof, Emetine genoemd, te verkrijgen.

Later bleek dit een mengsel te zijn van meerdere alcaloiden,

waarvan Emetine, Cephaelin, Psychotrin, Ipecamin de belangrijkste zijn.

Een methode om Emetine zuiver af te scheiden, is gevonden door V. PODWYSSOTZKI (42).

Pharmacologisch is Emetine door zeer velen onderzocht. Zoo vonden reeds MAGENDIE en PELLETIER, dat de emetische werking van Ipecacuanha toegeschreven moest worden aan het daarin aanwezige alcaloid.

Zeer uitvoerig onderzocht DYCE DUCKWORTH (43) de werking van Emetine. Hij vond, behalve de werking op de tractus digestivus, ook een aantasten van de bronchi en de pulmones, welke hyperaemie en oedeem vertoonden.

Grootere doses gaven hartparalyse.

De werking van Emetine op het hart is o.a. beschreven door V. PODWYSSOTSZI (42).

Bij het kikkerhart vond hij, dat de ventrikelcontracties meer peristaltisch werden en er na eenige tijd perioden van hartstilstand in diastole optraden. De energie van de systolen werd geringer, terwijl de frequentie van de kamercontracties meer en sneller afnam, dan die van de boezems. Tenslotte bleef het hart stil staan in maximale dilatatie.

Op het zoogdierhart zou Emetine slechts in groote doses invloed hebben en zou er hartparalyse optreden. Kleinere doses hadden weinig effect. Ook de bloeddruk veranderde nagenoeg niet.

Tot ongeveer gelijklopende conclusies kwam LOWIN (44, met uitvoerige literatuur opgave).

Ook WILD (45) vond een daling van de frequentie en bij grootere doses een onregelmatige hartwerking.

De invloed van Emetine op het boezemfibrilleeren heb ik alleen bij TOURNADE en SARROUY (46) genoemd gevonden.

Deze vonden, dat Emetine vooral het myocard aantast, maar ook de innervatie van het hart en de vaten.

Een groote dosis (40-80 mg. voor een hond van 5-8 Kg.) gaf een bradycardie, soms een ophouden van de contracties, een dilatatie en een afnemen van het slagvolume.

Verder maken zij melding van 2 experimenten, waarin, door Emetine, het vermogen om te fibrilleeren, sterk was gedaald.

VAN DONGEN (26) heeft dit effect van Emetine nagegaan en ook een antifibrilleerende werking van deze stof gevonden.

Hij vond als „minimaal werkzame dosis” 1.5 mg. per Kg.

proefdier. Een grootere dosis had geen sterkere invloed op het fibrilleeren.

Wel zag hij bij een doseering, grooter dan 2.5 mg. per Kg. 2 : 1 rythme optreden, boven 4 mg. per Kg. 3 : 1 of 4 : 1 rythme; boven 5 mg. per Kg. hielden de kamercontracties op, maar bleven de boezems nog eenige tijd in de normale frequentie doorkloppen.

Zelf heb ik met Emetine 14 experimenten op katten verricht en wel 10 volgens de normale methode en 4 bij gedecerebreerde katten.

Ik gebruikte een oplossing van Hydrochloras Emetini, welke per cc. 3 mg. bevatte. Per injectie gaf ik dus 1.5 mg., hetgeen overeenkomt met de „minimaal werkzame dosis” volgens VAN DONGEN.

Bij mijn experimenten heb ik een emetische werking nooit zien optreden.

De volgende verslagen mogen een beeld geven van de werking van Hydrochloras Emetini in mijn experimenten (volgens de normale methode).

Hydrochloras Emetini.

Exp. no. 47. 16-12-'36.

Gewicht Kat 3000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	180	170	200	140	1/2	180	1	
1	1.5	180	170	150	130	5	140	1/2	
2	3	168	80	130	50	1	120	1/2	
3	4.5	192	70	110	30	1/2	90	1	
4	6	180	80	110	40	1/2	90	1/2	
5	7.5	180	70	80	20	1/2	60	1	
6	9	160	60	60	20	1/2	30	1/2	
7	10.5	156	0	20	0		0		Dilateert. 2 min. gehalv. rythme
8	12	140	0	0	0		0		
9	13.5	68	0	0	0		0		Zeer onregelmatige werking
10	15	56	0	0	0		0		
11	16.5	44	0	0	0		0		
12	18	†							

De invloed van Emetine op de frequentie was wisselend.

Zoo steeg na de 3^e injectie de frequentie van 168 op 192, daarna trad een voortdurende daling op.

De invloed op de klosofstanden is duidelijk. Wij mogen wel zeggen, dat 1.5 mg. hier reeds effect vertoonde op de L.boezem en dit nam bij elke injectie toe.

De Th. D. was bij de R.boezem, voor het fibrilleeren en het nafibrilleeren resp. 10.5 en 10.5 mg. Voor de L.boezem waren deze waarden resp. 12 en 10.5 mg. De V. Th. D. was 12 mg. De M. D. was 10.5 mg. Het verschil met de V. Th. D. was dus —1.5 mg. De L. D. was 18 mg. Het verschil met de V. Th. D. dus 6 mg.

Emetine had in dit experiment dus zeker een antifibrilleerende werking, al was de toxische dosis nog iets beneden de V. Th. D.

Hydrochloras Emetini.

Exp. no. 53. 20-12-'36.

Gewicht Kat 4400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosofstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosofstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	240	200	190	170	$\frac{1}{2}$	170	2	
1	1.5	270	170	160	150	$\frac{1}{2}$	140	$\frac{1}{2}$	Post inj. onregelm., langz. hartslag
2	3	200	150	150	110	2	130	1	
3	4.5	188	120	130	100	$\frac{1}{2}$	110	1	
4	6	148	0	70	0		0		P. inj. eenige tijd gehalv. rythme
5	7.5	144	0	20	0		0		" Dilateert
6	9	126	0	0	0		0		3 : 1 rythme
7	10.5	72	0	0	0		0		3 : 1 ..
8	12	64	0	0	0		0		Volkomen onregelmatige werking
9	13.5	†							

Hier zagen wij de frequentie stijgen na de 1e injectie en daarna geleidelijk dalen. Na de 4e en 5e injectie klopten de kamers in het gehalveerde rythme gedurende 1-1.5 min. Daarna waren de boezem- en kamercontracties weer even snel. Na de 6e en 7e injectie ontstond het 3 : 1 rythme, terwijl na de 8e injectie de werking absoluut onregelmatig werd.

Het effect op het fibrilleeren is hier goed te noemen. Evenals in het vorige experiment was het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. —1.5 mg.

De beste werking had Emetine in experiment No. 51 (volgens de normale methode).

Hydrochloras Emetini.

Exp. no. 51. 18-12-'36.

Gewicht Kat 4900 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	180	180	180	160	1	150	2	Vooral de boezemskloppen onregelm.
1	1.5	124	80	110	20	1/2	40	1/2	
2	3	80	0	0	0		0		Kamers kloppen in eigen rythme Dilateert
3	4.5	72	0	0	0		0		
4	6	56	0	0	0		0		
5	7.5	48	0	0	0		0		
6	9	†							

Met 2 injecties was in dit experiment de V. Th. D. bereikt terwijl de M. D. 6 mg. was. We hadden hier het zeer gunstige geval, dat het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. + 3 mg. was, dus een *positief* verschil. Dit was een zeer bruikbaar effect.

De bruikbaarheid werd echter zeer verminderd, door het optreden van de onregelmatige hartwerking. Na de 3^e injectie was er zelfs eenige tijd een volkomen block.

Gaan wij nu de resultaten na van Emetine bij katten, welke behandeld waren volgens de normale methode.

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naïfibrilleeren Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Vershil V.Th. D.	Vershil V.Th. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.				M. D.	L. D.
47	10.5	12	10.5	10.5	12	10.5	18	-1.5	6
48	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	6	12	-1.5	4.5
49	9	10.5	6	9	10.5	10.5	13.5	-0	3
50	16.5	16.5	12	15	16.5	15	24	-1.5	7.5
51	3	3	3	3	3	6	9	+3	6
52	Niet te gebruiken waarden ¹⁾								
53	6	9	6	6	9	7.5	13.5	-1.5	4.5
54	6	6	4.5	4.5	6	4.5	13.5	-1.5	7.5
60	10.5	10.5	9	9	10.5	9	18	-1.5	7.5
61	9	7.5	7.5	6	9	6	12	-3	3
gemidd. waarden	8.7	9.2	7.3	7.8	9.3	8.3	14.8	-1	5.5

¹⁾ Kamerfibrilleeren.

Uit deze gemiddelden blijkt, dat de werking van Emetine beter is, dan die van de voorafgaande stoffen.

Toch ligt de V. Th. D. nog iets boven de M. D., al is dit minder dan 1 injectie.

Emetine heeft echter andere nadeelen en wel voornamelijk, dat het blockverschijnselen en andere arhythmieën geeft. Daarbij komt, dat deze stof bij de mensch vaak emetisch werkt. Ook dit maakt de practische waarde veel geringer. In mijn experimenten heb ik echter van deze emetische werking niets gezien. Geen van de katten heeft gebraakt, of vertoonde braakneigingen.

Gaan wij nu de invloed na van het decerebreeren.

De resultaten van deze 4 experimenten loopen nogal sterk uiteen. Veel verschil met de voorgaande experimenten is er echter niet.

Als voorbeelden laat ik hier enkele verslagen volgen:

Hydrochloras Emetini.

Exp. no. 72. 12-1-'37.

Gewicht Kat 3600 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	176	180	180	160	2	140	1	
1	1.5	232	180	160	160	5	140	1	
2	3	208	160	120	140	2	80	1	
3	4.5	212	110	100	70	2	80	2	
4	6	196	90	80	60	2	50	1	
5	7.5	168	50	0	0		0		Onregelm. werking. Groepvorming Gehalveerd rythme. Dilatatie
6	9	84	0	0	0		0		
7	10.5	60	0	0	0		0		
8	12	52	0	0	0		0		
9	13.5	†							

Na de 1^e injectie steeg de frequentie van 176 tot 232 slagen per minuut.

De eerste 2 injecties hadden zeer weinig invloed op de klosafstanden voor het fibrilleeren. Pas na de 3^e injectie zagen wij een goede daling van de waarden.

Na de 5^e injectie werd de hartslag onregelmatig, terwijl na de 6^e en 7^e injectie het gehalveerde rythme optrad.

De V. Th. D. was hier 9 mg. en de M. D. eveneens. Het verschil was dus = 0. Het verschil met de L. D. was 4.5 mg.

Experiment No. 73 gaf ongeveer een zelfde beeld. Alleen was hier het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. — 1.5 mg.

In experiment No. 79 was de werking van Emetine zeer slecht.

De V. Th. D. was 15 mg. de M. D. 6 mg. Het verschil was dus — 9 mg. De L. D. was slechts 1.5 mg. boven de V. Th. D.

Een zeer goede werking liet experiment No. 100 zien.

Hydrochloras Emetini.

Exp. no. 100. 28-1-'37.

Gewicht Kat 3600 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	148	190	180	170	2	160	2	Dilateert
1	1.5	144	190	180	140	1	140	1	
2	3	160	190	170	100	1	140	1	
3	4.5	152	160	130	50	1/2	20	1/2	
4	6	156	80	80	0		0		
5	7.5	148	50	60	0		0		
6	9	132	0	0	0		0		
7	10.5	120	0	0	0		0		
8	12	116	0	0	0		0		
9	13.5	108	0	0	0		0		
10	15	104	0	0	0		0		
11	16.5	96	0	0	0		0		
12	18	100	0	0	0		0		
13	19.5	92	0	0	0		0		
14	21	84	0	0	0		0		
15	22.5	64	0	0	0		0		
16	24	48	0	0	0		0		
17	25.5	†							

De eerste 2 injecties hadden slechts weinig invloed op het fibrilleeren, meer op het nafibrilleeren. Ook hier zagen wij na de 2^e injectie de frequentie stijgen.

Met de 6^e injectie (9 mg.) was volledig therapeutisch effect bereikt. Dit komt dus overeen met de gemiddelde waarde, welke wij volgens de normale methode hebben gevonden.

In dit experiment was het myocard veel minder gevoelig voor Emetine, daar de L. D. 25.5 mg. en de M. D. 21 mg. was. Wij kregen hier dus het zeer mooie verschil van + 12 mg. tusschen de V. Th. D. en de M. D. en van 16.5 mg. tusschen de V. Th. D. en de L. D.

De bij decerebreeren gevonden waarden zijn nu als volgt:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naßfibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th. D.	Verschil V.Th. D.
	R. b.	L. b.	R. b.	L. b.				M. D.	L. D.
72	9	7.5	7.5	7.5	9	9	13.5	0	4.5
73	9	9	7.5	7.5	9	7.5	13.5	— 1.5	4.5
99	15	12	7.5	10.5	15	6	16.5	— 9	1.5
100	9	9	6	6	9	21	25.5	+ 12	16.5
gemidd. waarden	10.5	9.3	7.1	7.9	10.5	10.9	17.2	+ 0.4	6.7

Deze waarden komen vrijwel overeen met die, volgens de normale methode gevonden. De invloed van het decerebreeren is bij Emetine dus gering.

Emetine geeft, van de tot nu toe onderzochte stoffen, het beste effect. Het heeft zeker antifibrilleerende eigenschappen en ik kan dus voor Emetine de resultaten van TOURNADE en SARROUY en van VAN DONGEN bevestigen.

De praktische bruikbaarheid wordt echter zeer verminderd door de onaangename bijwerkingen, welke het vertoont.

DE WERKING VAN CHINA-DERIVATEN.

Tenslotte moet ik nu nog de werking van de beide China-derivaten, Chinidinum purissimum en Hydrochinidinum vermelden, zooals deze zich, volgens de door mij gebruikte methode, openbaarde.

Volgens HOLTKAMP (14) zou Hydrochinidinum beter werken dan Chinidinum purissimum.

Volgens SANCHES (46) zou de werking van Chinidine berusten op het gehalte aan Hydrochinidine, hetwelk het handelsproduct tot 20 % bevat. Chinidinum purissimum zou volgens deze onderzoeker absoluut geen antifibrilleerende werking uitoefenen (46, pag. 94).

Daartegenover vonden DE BOER en BROUWER (15), dat Hydrochinidine niet beter zou werken, dan Chinidinum purissimum.

Er is dus geen overeenstemming, welke van de beide stoffen de beste werking heeft.

Ik gebruikte van beide stoffen een 1 % oplossing, zoodat ik per injectie 5 mg. inspoot.

Met Chinidinum purissimum heb ik 14 experimenten op katten verricht, en wel 5 volgens de normale methode, 5 met gedecerebreerde katten en 4 volgens de normale methode, waarbij echter elke injectie 1 minuut duurde.

Hier volgen enkele verslagen van de werking van Chinidinum purissimum (volgens de normale methode).

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 56. 22-12-'36.

Gewicht Kat 3300 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	140	200	270	180	1	260	2	Dilateert
1	5	128	180	250	160	1/2	230	1	
2	10	132	160	220	140	1/2	200	1/2	
3	15	128	140	160	60	1	90	1/2	
4	20	124	50	60	0		20	1	
5	25	112	0	0	0		0		
6	30	84	0	0	0		0		
7	35	64	0	0	0		0		
8	40	48	0	0	0		0		
9	45	†							

De frequentie daalde hier geleidelijk vanaf de 1^e injectie. Ook de waarden daalden na elke injectie.

De Th. D. was voor de R.boezem voor het fibrilleeren en het na fibrilleeren resp. 25 en 20 mg., die voor de L.boezem resp. 25 en 25 mg. De M. D. was ook 25 mg. De L. D. was 45 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was 0, dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. 20 mg. In het volgende experiment (volgens de normale methode) was de werking uitstekend.

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 84. 19-1-'37.

Gewicht Kat 2700 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequentie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	196	150	200	120	1	150	1	Dilateert
1	5	188	140	170	110	1	130	1	
2	10	152	100	70	50	1	40	1	
3	15	140	0	0	0		0		
4	20	124	0	0	0		0		
5	25	108	0	0	0		0		
6	30	52	0	0	0		0		
7	35	†							

Wij zien hier de goede werking van Chinidinum purissimum op het fibrilleeren. Na de 2^e injectie daalden de waarden sterk en na de 3^e injectie waren alle klosafstanden 0 geworden. De V. Th. D. was dus 15 mg. De M. D. was 25 mg. Een verschil dus van + 10 mg. De L. D. was 35 mg. en het verschil was dus 20 mg. Gaan wij nu de resultaten na van de experimenten volgens de normale methode.

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Na fibrilleeren Th. D.		V Th. D.	M. D.	L. D.	Vershil V.Th.D. M. D.	Vershil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
55	15	25	15	20	25	30	40	+ 5	15
56	25	25	20	25	25	25	45	0	20
84	15	15	15	15	15	25	35	+ 10	20
85	25	20	20	20	25	30	40	+ 5	15
86	15	20	15	15	20	25	30	+ 5	10
gemidd. waarden	19	21	17	19	22	27	38	+ 5	16

Uit dit gemiddelde blijkt, dat de werking van *Chinidinum purissimum* die van de vorige stoffen verre overtreft.

Wij zien hier voor het eerst, dat de M. D. grooter is, dan de V. Th. D., terwijl de L. D. veel grooter is dan de V. Th. D.

Wel is deze stof erg giftig voor het hart. Na gemiddeld 38 mg., of bijna 8 injecties, is de L. D. bereikt. De specifiek antifibrilleerende werking is echter zeer groot en overtreft de toxische werking.

Gaan wij nu de invloed na van het decerebreeren. Ook hierbij zijn 5 experimenten verricht.

Enkele voorbeelden mogen hier volgen:

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 69. 9-1-'37.

Gewicht Kat 3400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Freque- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	160	190	200	140	3	190	5	Dilateert
1	5	132	180	190	110	1	120	2	
2	10	128	160	160	110	3	90	1	
3	15	120	140	130	80	1	60	2	
4	20	108	60	80	0		0		
5	25	104	0	0	0		0		
6	30	52	0	0	0		0		
7	35	44	0	0	0		0		
8	40	†							

De werking was hier zeker niet beter dan in de normale experimenten. De V. Th. D. was 25 mg. De M. D. 30 mg., het verschil dus + 5 mg., terwijl de L. D. 40 mg. en het verschil dus 15 mg. was.

Dat bloedverlies het weerstandsvermogen doet dalen, zien wij in het volgende experiment No. 70, waarbij het decerebreeren de kat nogal veel bloed deed verliezen.

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 70. 11-1-'37.

Gewicht Kat 2900 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	188	150	160	130	1	140	1	Dilateert
1	5	136	130	130	90	1	120	2	
2	10	112	0	0	0		0		
3	15	72	0	0	0		0		
4	20	48	0	0	0		0		
5	25	†							

Na 5 injecties, dus 25 mg., was de L. D. bereikt. De giftigheid voor deze kat was dus grooter. Echter ook de antifibrilleerende werking was sterker: na 2 injecties daalden alle klosafstanden tot 0. De M. D. was ook hier 5 mg. boven de V.Th. D.

Zeer goed werd de antifibrilleerende werking van Chinidinum purissimum gedemonstreerd in experiment No. 94.

Bij de 1e maal prikkelen, dus voordat er iets was ingespoten begonnen de boezems te fibrilleeren. Noch door massage, noch door electrisch prikkelen, was dit op te heffen. Na 20 min. wachten, fibrilleerden de boezems nog.

Ik heb toen 5 mg. Chinidinum purissimum ingespoten en binnen 20 sec. hield het fibrilleeren op. Dit demonstreert dus wel de goede antifibrilleerende werking van Chinidinum purissimum.

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 94. 25-1-'37.

Gewicht Kat 2800 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	128	?	?	?		?		Boezems fibr. 20 min.
1	5	112	150	150	120	1/2	100	1	
2	10	120	90	80	20	1	10	1/2	
3	15	108	0	0	0		0		Dilateert
4	20	96	0	0	0		0		
5	25	92	0	0	0		0		
6	30	84	0	0	0		0		
7	35	80	0	0	0		0		
8	40	64	0	0	0		0		
9	45	†							

Ook uit het verloop van de waarden bleek de goede werking. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was hier zelfs + 20 mg.

De resultaten van het decerebreeren waren als volgt:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naïfibrilleeren Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th. D.	Verschil V.Th. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.				M. D.	L. D.
68	25	25	20	15	25	30	55	+ 5	30
69	25	25	20	20	25	30	40	+ 5	15
70	10	10	10	10	10	15	25	+ 5	15 ¹⁾
93	20	15	15	15	20	20	40	0	20
94	15	15	15	15	15	35	45	+ 20	30
gemidd. waarden	19	18	16	15	19	26	41	+ 7	22

¹⁾ Veel bloedverlies.

Vergelijken wij deze gemiddelden met die van de experimenten volgens de normale methode, dan zien wij, dat na decerebreeren, het antifibrilleerende effect iets grooter is geworden. Dit wordt zeker mede veroorzaakt, door het meerdere bloedverlies, dat bij decerebreeren noodgedwongen moet optreden.

Om de invloed van de *snelheid van injicieeren* na te gaan, heb ik bij Chinidinum purissimum 4 experimenten verricht, waarbij elke injectie 1 minuut duurde. Bij de andere experimenten duurde de injectie 5 à 10 seconden.

De aanleiding tot dit onderzoek was een opmerking in het werk van JAGIC en FLAUM (28), waarin gewezen wordt op het feit, dat, om een goed effect van de gebruikte stof te krijgen, het soms noodig is, snel te injicieeren.

Een voorbeeld van deze experimenten laat ik hier volgen (volgens de normale methode en langzaam geïnjecteerd):

Chinidinum purissimum.

Exp. no. 112. 23-2-'37.

Gewicht Kat 4200 Gr.

Aantal injectiones	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	164	240	210	200	1	160	1	Dilatatie
1	5	156	170	180	50	1/2	70	1	
2	10	148	80	120	0		10	1	
3	15	128	0	60	0		0		
4	20	120	0	0	0		0		
5	25	96	0	0	0		0		
6	30	80	0	0	0		0		
7	35	68	0	0	0		0		
8	40	52	0	0	0		0		
9	45	44	0	0	0		0		
10	50	†							

Wij zien hieruit, dat het effect niet veel verschilde met dat volgens de normale methode en snel injectieeren.

Ook wat betreft het dalen der klosafstanden en de giftigheid was er weinig verschil. De M. D. was ook hier 5 mg. grooter dan de V. Th. D.

De resultaten van deze 4 experimenten waren nu:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Na fibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Vershil V.Th.D M. D.	Vershil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
111	15	20	10	15	20	25	45	+ 5	25
112	15	20	10	15	20	25	50	+ 5	30
115	15	15	10	10	15	20	30	+ 5	15
116	15	15	10	10	15	20	35	+ 5	20
gemidd. waarden	15	17.5	10	12.5	17.5	22.5	40	+ 5	22.5

Vergelijken wij deze gemiddelde waarden met die, gevonden volgens de normale methode en snel inspuiten, dan zien wij, dat de L. D. bij langzaam injectieeren 2 mg. grooter is. Daartegenover staat, dat de M. D. bij langzaam injectieeren kleiner was. Maar de V. Th. D. was ook kleiner, zoodat het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. bij beide + 5 mg. was.

Het verschil tusschen de V. Th. D. en de L. D. was dus grooter en wel 22.5 mg. bij langzaam en 16 mg. bij snel injectieeren.

Al is het aantal van 4 experimenten veel te gering om een conclusie te trekken, toch geeft het een aanwijzing, dat langzaam inspuiten misschien een practisch beter resultaat zal geven.

Uit de bovenstaande experimenten blijkt duidelijk de goede werking van *Chinidinum purissimum*.

SANCHES zegt in zijn Proefschrift (46, op pag. 93 en 94), dat *Chinidinum purissimum* in het geheel geen werking vertoont ten opzichte van het hartwoelen. De werking van *Chinidine* uit de handel schrijft hij toe aan het gehalte van 20 % hydrobasen.

Om de goede werking van *Chinidinum purissimum* op een andere manier aan te toonen, heb ik deze stof nog op een andere wijze gebruikt.

Experiment No. 44 heb ik bij Urethaan reeds medegedeeld (zie pag. 42). Hierin konden 4 injecties Urethaan een blijvend fibrilleeren van de boezems niet tegengaan. Eén injectie van *Chinidinum purissimum* was voldoende, om dit blijvend fibrilleeren op te heffen.

In de experimenten No. 57, 58 en 59 heb ik de antifibrilleerende werking onderzocht van een nieuwe China-verbinding, stof C, (volgens de normale methode).

Deze bleek echter absoluut onwerkzaam te zijn tegen het fibrilleeren. Om nu uit te maken, of dit slechte resultaat niet door een of andere fout veroorzaakt werd, spoot ik dan *Chinidinum purissimum* in en zag direkt een zeer goed resultaat.

Stof C en Chinidinum purissimum.

Exp. no. 58. 23-12-'36.

Gewicht Kat 4400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	188	240	250	130	1/2	200	1/2	Stof C.
1	5	184	240	230	130	1	180	1/2	
2	10	196	220	240	120	1/2	180	1/2	
3	15	208	220	240	120	1/2	170	1	
4	20	216	220	240	120	1/2	170	1	
5	25	192	220	240	120	1/2	170	1	
6	30	188	220	230	120	1/2	150	1	
7	35	184	220	220	120	1/2	150	1	
8	40	184	220	230	120	1/2	150	1/2	
9	45	176	220	200	110	1/2	150	1/2	
10	50	168	210	190	110	1/2	140	1/2	
11	55	172	210	180	110	1/2	140	1/2	
12	60	160	210	170	110	1/2	140	1/2	
13	65	140	200	160	100	1	140	1/2	
14	70	144	200	160	100	1/2	140	1/2	
15	5	128	0	40	0		0		Chinid. pur. Dilateert
16	10	112	0	0	0		0		
17	15	76	0	0	0		0		
18	20	48	0	0	0		0		
19	25	†							

De eerste 14 injecties zijn gegeven met stof C. Deze hadden op de frequentie en op de klosafstanden nauwelijks invloed. De 15^e injectie geschiedde met 5 mg. Chinidinum purissimum. Nu waren 3 van de 4 klosafstanden 0 geworden en bij de volgende injecties van Chinidinum purissimum werden alle waarden = 0.

Ongeveer hetzelfde zagen wij bij de experimenten No. 57 en 59. Bij experiment No. 57 waren de 4 klosafstanden bij het begin resp. 210, 200, 160, 170. Na 23 injecties, dus als 115 mg. van stof C per Kg. kat waren ingespoten, werden de waarden resp. 150, 170, 80 en 100.

Bij de 24^e injectie werd 5 mg. Chinidinum purissimum toege- diend en werden de waarden resp. 90, 80, 0, 0; bij de daarop- volgende injectie van Chinidinum purissimum werden alle waarden 0.

Bij experiment No. 59 werden als beginafstanden gevonden resp. 160, 170, 140, 160. Na 12 injecties met stof C werden

ze resp. 130, 150, 80 en 100. De 13^e injectie, met Chinidinum purissimum, bracht alle 4 waarden tot 0.

Deze 3 experimenten waren dus een mooi bewijs voor de goede werking van Chinidinum purissimum.

Bij deze groep experimenten behooren ook No. 75 en 71. No. 75 is al genoemd bij Gravitol op pag. 22. Na 18 injecties, nadat dus 9 mg. Gravitol per Kg. kat waren ingespoten, welke hoeveelheid de gemiddelde letale dosis was, waren de klosafstanden tot ruim de helft gedaald. Bij de 19^e injectie spoot ik 5 mg. Chinidinum purissimum in, waardoor 3 van de 4 waarden tot 0 daalden, terwijl, na de volgende Chinidine-injectie, alle afstanden 0 waren geworden.

In dit experiment zagen wij dus, dat Gravitol, welke volgens VAN DONGEN een goede antifibrilleerende werking zou bezitten, geen invloed had, terwijl in hetzelfde experiment Chinidinum purissimum, dat volgens hem geen werking zou uitoefenen, hier bij hetzelfde proefdier, onder dezelfde omstandigheden zeer goed werkte.

Hetzelfde zagen wij in experiment No. 71 met Luminal en Chinidinum purissimum (volgens de normale methode).

Daar in dit experiment nog enkele bijzonderheden zijn op te merken, laat ik het verslag hier volledig volgen.

Luminal-Na en Chinidinum purissimum.

Exp. no. 71. 11-1-'37.

Gewicht Kat 2400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde na fibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	288	160	140	130	1	110	1	Luminal-Na
1	25	264	160	140	140	3	90	1	
2	50	232	180	160	160	1	80	3	
3	75	268	180	150	160	1	90	1 1/2	
4	100	284	180	160	160	2	90	5	
5	125	300	190	150	170	1	90	2	Chinid. pur. Dilateert
6	5	256	140	100	100	1	60	2	
7	10	184	80	0	0		0		
8	15	116	0	0	0		0		
9	20	52	0	0	0		0		
10	25	†							

De eerste 5 injecties werden gegeven met Luminal-Na. Het

had niet alleen geen antifibrilleerende werking, integendeel, de neiging om te fibrilleeren nam zelfs toe. Zoo stegen de waarden van 160 tot 190; van 140 tot 150; van 130 tot 170, alleen voor het nafibrilleeren van de L.boezem daalde de klosafstand van 110 tot 90. Ook de frequentie zagen wij wisselen van 288-232-300.

Maar na de eerste injectie van Chinidinum purissimum daalden de waarden en kwamen resp. van 190 op 140; van 150 op 100; van 170 op 100 en van 90 op 60. De frequentie daalde van 300 tot 256. Bij de volgende injectie met Chinidinum purissimum werden 3 van de 4 waarden 0, terwijl de volgende inspuiting alle waarden tot 0 bracht.

Hiermede werd dus zoowel het bewijs gegeven van de absolute onwerkzaamheid van Luminal-Na, als van de goede werking van Chinidinum purissimum.

DE ANTIFIBRILLEERENDE WERKING VAN HYDROCHINIDINE.

Hiermede heb ik 19 experimenten verricht en wel:

8 volgens de normale methode;

4 na decerebratie;

7 volgens de normale methode, echter met langzaam injicieeren.

Ik gebruikte een 1 % oplossing van Hydrochloras Hydrochinidini.

Per injectie gaf ik dus 5 mg. per Kg. kat.

Enkele verslagen mogen de werking demonstreeren.

Experiment No. 87 (volgens de normale methode):

Hydrochloras Hydrochinidini.

Exp. no. 87. 20-1-'37.

Gewicht Kat 3100 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	220	160	190	130	1	150	1	Dilateert
1	5	192	130	150	110	1	120	1	
2	10	172	100	120	30	1	100	2	
3	15	136	0	0	0		0		
4	20	112	0	0	0		0		
5	25	104	0	0	0		0		
6	30	60	0	0	0		0		
7	35	52	0	0	0		0		
8	40	†							

Dit verslag vertoont wel de zeer goede werking van Hydrochinidine.

De Th. D. was voor alle waarden 15 mg. De M. D. was 30 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus +15 mg. De L. D. was 40 mg.

De daling van de waarden en van de frequentie verliep ook zeer mooi.

Wel was de stof erg giftig voor het hart, maar de antifibrilleerende werking was zeer goed.

Minder goed was de werking in het volgende experiment (volgens de normale methode).

Hydrochloras Hydrochinidini.

Exp. no. 91. 22-1-'37.

Gewicht Kat 2000 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	216	160	180	140	$\frac{1}{2}$	160	2	Dilateert
1	5	180	120	130	100	$\frac{1}{2}$	100	1	
2	10	168	100	100	60	2	90	1	
3	15	152	80	70	0		0		
4	20	140	40	30	0		0		
5	25	108	0	0	0		0		
6	30	64	0	0	0		0		
7	35	†							

Hier was de V. Th. D. 25 mg. en de M. D. ook 25 mg. De L. D. was 35 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus = 0, dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 10 mg.

De frequentie en de waarden daalden regelmatig, maar dit hart was, wat het fibrilleeren betrof, meer resistent tegen Hydrochinidine.

Zeer gevoelig voor Hydrochinidine was het hart in het volgende experiment (volgens de normale methode).

Hydrochloras Hydrochinidini.

Exp. no. 89. 21-1-'37.

Gewicht Kat 2400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde naïfibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	212	200	200	160	1	180	1	Dilateert
1	5	172	140	140	40	1	80	1	
2	10	144	20	50	0		0		
3	15	84	0	0	0		0		
4	20	†							

Met de 4^e injectie (20 mg.) was hier de letale dosis reeds bereikt, maar toch waren na 3 injecties alle waarden al tot 0 gedaald, terwijl daarbij ook dilatatie optrad. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus = 0 en dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. was 5 mg.

De resultaten van de 8 experimenten met Hydrochloras Hydrochinidini, volgens de normale methode, waren nu:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naïfibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th.D. M. D.	Verschil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
81	20	20	15	20	20	40	50	+ 20	30
82	15	15	10	10	15	25	30	+ 10	15
83	15	15	10	15	15	25	30	+ 10	15
87	15	15	15	15	15	30	40	+ 15	25
88	20	25	15	20	25	30	40	+ 5	15
89	15	15	10	10	15	15	20	0	5
90	10	15	10	15	15	20	30	+ 5	15
91	25	25	15	15	25	25	35	0	10
gemidd. waarden	16.9	18.1	12.5	15	18.1	26.3	34.4	+ 8.2	16.3

Ook uit dit gemiddelde blijkt, dat Hydrochloras Hydrochinidini zeer goed werkt. De M. D. ligt hier nog meer boven de V.Th. D., dan bij Chinidinum purissimum. Maar de L. D. is iets kleiner, dan bij de voorafgaande stof.

Wij gaan nu de invloed van het decerebreeren na.

Het effect was zeer wisselend.

Bij experiment No. 92 was de V. Th. D. 20 mg., de M. D. 35 mg. en de L. D. 50 mg. Het resultaat was goed te noemen.

Bij experiment No. 95 waren echter zoowel de V. Th. D. als de M. D. 10 mg. en de L. D. 15 mg. Deze kat was dus zeer gevoelig.

Bij experiment No. 96 was 15 mg. noodig om alle waarden tot 0 te doen dalen, maar na de 1^e injectie was er geen fibrilleeren meer op te wekken voor de R.boezem.

Bij experiment No. 97 was de V. Th. D. 25 mg. de M. D. 30 mg., maar de Th. D. voor het nafibrilleeren van de R.boezem was slechts 10 mg.

Als voorbeeld laat ik het verslag van experiment No. 96 volgen.

Hydrochloras Hydrochinidini.

Exp. no. 96. 25-1-'37.

Gewicht Kat 2800 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequen- tie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	180	160	170	120	1	150	1	Dilateert
1	5	140	110	100	0		20	2	
2	10	132	30	20	0		0		
3	15	92	0	0	0		0		
4	20	84	0	0	0		0		
5	25	68	0	0	0		0		
6	30	44	0	0	0		0		
7	35	†							

Hier was de Th. D. van de R.boezem voor het fibrilleeren 15 mg., voor het nafibrilleeren echter 5 mg. Voor de L.boezem waren deze waarden resp. 15 en 10 mg. De M. D. was 20 mg., de L. D. 35 mg. Het verschil tusschen de V.Th. D. en de M. D. was + 5 mg.

De werking was dus niet beter dan bij de normale experimenten, alleen was de gevoeligheid van de R.boezem voor het nafibrilleeren zeer groot. Ook volgens de normale methode werd het nafibrilleeren van de R.boezem het eerst onderdrukt.

De resultaten bij het decerebreeren waren:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Nafibrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Verschil V.Th.D. M. D.	Verschil V.Th.D. L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
92	20	20	20	20	20	35	50	+ 15	30
95	10	10	10	10	10	10	15	0	5
96	15	15	5	10	15	20	35	+ 5	20
97	25	25	10	20	25	30	40	+ 5	15
gemidd. waarden	17.5	17.5	11.3	15	17.5	23.8	35	+ 6.3	17.5

De gemiddelde waarden zijn dus ongeveer gelijk aan die, gevonden volgens de normale methode; alleen is de M. D. lager en is het effect op het nafibrilleeren van de R.boezem, iets sterker geworden.

De invloed van het decerebreeren is dus zeker niet groot, al mogen uit deze enkele experimenten geen conclusies worden getrokken.

Tenslotte heb ik ook met Hydrochloras Hydrochinidini de invloed van de *snelheid van injicieeren* nagegaan. Hierover zijn 7 experimenten verricht.

Als voorbeeld diene het verslag van experiment No. 113 (volgens de normale methode en langzaam geïnjecteerd).

Hydrochloras Hydrochinidini.

Exp. no. 113. 24-2-'37.

Gewicht Kat 3400 Gr.

Aantal injecties	mg. per K.G.	Frequentie	Drempelwaarde fibrilleeren klosafstanden		Drempelwaarde nafibrilleeren klosafstanden				OPMERKINGEN
			R.b.	L.b.	R.b.	Sec.	L.b.	Sec.	
0	0	216	160	200	110	2	160	1	Dilateert
1	5	140	100	100	20	2	10	1	
2	10	128	0	20	0		0		
3	15	120	0	0	0		0		
4	20	108	0	0	0		0		
5	25	88	0	0	0		0		
6	30	64	0	0	0		0		
7	35	48	0	0	0		0		
8	40	†							

Hier was de V. Th. D. 15 mg., de M. D. was 25 mg., de L. D. was 40 mg. Het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. was dus + 10 mg.

Ook hier zagen wij, dat de R.boezem het meest gevoelig was voor de stof.

Het resultaat van deze 7 experimenten was:

Exp. No.	Fibrilleeren Th. D.		Naßbrilleeren Th. D.		V.Th.D.	M. D.	L. D.	Vershil V.Th. D.	Vershil V.Th. D.
	R.b.	L. b.	R.b.	L.b.				M. D.	L. D.
108	15	15	10	15	15	20	30	+ 5	15
109	25	25	15	20	25	30	35	+ 5	10
110	10	10	5	5	10	15	25	+ 5	15
113	10	15	10	10	15	25	40	+ 10	25
114	15	20	10	15	20	25	35	+ 5	15
117	35	35	25	25	35	45	60	+ 10	25
118	10	15	10	10	15	25	40	+ 10	25
gemidd. waarden	17.1	19.3	12.1	14.3	19.3	26.4	37.9	+ 7.1	18.6

Deze gemiddelde waarden komen ongeveer overeen met die, welke gevonden waren volgens de normale methode.

Snel of langzaam injicieeren schijnt, te oordeelen naar deze enkele experimenten, geen noemenswaard verschil op te leveren.

De goede antifibrilleerende werking van deze beide China-derivaten wordt door de voorafgaande experimenten duidelijk aangetoond.

De invloed van het decerebreeren is bij Chinidinum purissimum gering, bij Hydrochloras Hydrochinidini te verwaarloozen.

Langzaam injicieeren geeft een eenigszins betere werking bij Chinidinum purissimum; het effect bij Hydrochloras Hydrochinidini is van geen betekenis.

SAMENVATTING.

De bedoeling van dit onderzoek was, de antifibrilleerende werking van enkele pharmaca te vergelijken met die van Chinidine, waarvan de werking vaststaat en bekend is.

Een bezwaar van Chinidine, bij toepassing in de kliniek, is de giftigheid, terwijl sommige menschen er overgevoelig voor zijn.

Zeer verheugend zou het daarom zijn, als er andere, even sterk antifibrilleerende pharmaca, gevonden werden, waarbij dit bezwaar van Chinidine niet zou optreden.

Daarom werden de stoffen, welke volgens VAN DONGEN en enkele anderen, antifibrilleerend zouden werken, speciaal onderzocht op de sterkte van hun antifibrilleerend vermogen en werd vooral gelet op de giftigheid.

Hiervoor werd nagegaan, bij welke doseering deze stoffen het hart zoodanig vergiftigden, dat dilatatie optrad (de M. D.) en hoe groot de letale dosis was (L. D.).

Het therapeutisch effect werd geacht bereikt te zijn, wanneer de boezems met de grootste, door mij gebruikte prikkelsterkte, niet meer tot fibrilleeren waren te brengen. Het na fibrilleeren was dan vanzelfsprekend ook opgeheven.

De dosis, welke noodig was, om dit effect te bereiken werd de V. Th. D. genoemd.

Voor mijn onderzoek moest ik dus weten de V. Th. D., de M. D. en de L. D. van elke stof en deze gevonden waarden moesten dus met elkaar vergeleken worden.

Om echter de antifibrilleerende werking na te gaan in verband met de giftigheid, maakte ik gebruik van het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D. en dat, tusschen de V. Th. D. en de L. D.

In de voorafgaande tabellen, zijn de benoodigde waarden uitgedrukt in mg. per Kg. kat.

Daar echter de doseering van de gebruikte stoffen zeer uiteen liep, is het noodig, de gevonden waarden in een vergelijkbare maat te geven en wel in het aantal injecties.

Dit zijn de eenige door mij gebruikte stoffen, welke een positief verschil vertoonden tusschen de V. Th. D. en de M. D.

De gevonden waarden van de experimenten, volgens de normale methode, worden nu, uitgedrukt in het gemiddelde aantal injecties:

Gebruikte Stof	Fibrilleeren Th. D.		Naïfibrilleeren Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Verschil	Verschil
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.				V.Th. D	V.Th. D.
								M. D.	L. D.
Gravitol	14.5	15.4	10.5	13.9	15.4	12	18	— 3.4	2.6
HCl.Rauwolfine	16.1	17.3	13.6	16.3	17.3	14.1	20.6	— 3.2	3.3
Luminal	16.7	16.8	15.3	15.7	16.8	11.1	17.5	— 5.7	0.7
Urethaan	13.7	13.9	12	13.1	13.9	9.7	14.4	— 4.2	0.5
Emetine	5.8	6.1	4.9	5.2	6.1	5.5	9.9	— 0.6	3.8
Chinidinum pur.	3.8	4.2	3.4	3.8	4.2	5.4	7.6	+ 1.2	3.4
HCl.Hydrochinidine	3.4	3.6	2.5	3	3.6	5.3	6.9	+ 1.7	3.3

Wij zagen hieruit de onwerkzaamheid van de eerste 4 stoffen tegen het fibrilleeren.

De slechtste werking vertoonde Luminal, waar gemiddeld 16.8 injecties gegeven moesten worden, om het experimenteel opgewekte fibrilleeren te verhinderen. Echter trad de dood in, als er 17.5 injectie was ingespoten. Dit was slechts 0.7 injectie meer, dan om volledig therapeutisch effect te verkrijgen, m. a. w. de werkzame dosis en de letale dosis verschilden slechts 0.7 injectie.

Het is begrijpelijk, dat, even voordat de doodelijke dosis is bereikt, het hart al zoo vergiftigd is en zooveel heeft geleden, dat het niet meer kan fibrilleeren.

Dat de waarden tenslotte toch dalen, beschouw ik dan ook niet als een specifieke werking tegen het fibrilleeren, maar als een teeken van de zware vergiftiging van het hart.

Dit blijkt ook uit het groote negatieve verschil van 5.7 injecties, dat het hart eerder dilateert, dan dat er volledig therapeutisch effect optreedt.

Ook de werking van Urethaan is met die van Luminal gelijk te stellen. Hier vond ik een negatief verschil van 4.2 injecties tusschen de dilatatie en de V. Th. D. en ontbrak er aan de V. Th. D. slechts 0.5 injectie, om de dood te veroorzaken.

Iets beter is de werking van Emetine. Hier was het verschil tusschen V. Th. D. en M. D. slechts — 0.6 injectie en trad de dood pas in, 3.8 injecties na het bereiken van de V. Th. D.

Zeër gunstig steekt hierbij de werking van Chinidinum purissimum en van Hydrochinidine af.

terwijl de L. D. ruim 3 injecties boven de V. Th. D. gelegen was.

Wel zien wij uit het geringe aantal benodigde injecties n.l. 7.6 voor Chinidinum purissimum en 6.9 voor Hydrochinidine om de L. D. te bereiken, dat deze stoffen zeer giftig zijn voor het hart. Echter het aantal injecties, om de V. Th. D. te bereiken, ligt daar in verhouding nog ver beneden.

Uit de bovenstaande tabel volgt ook, dat in mijn experimenten Hydrochinidine iets beter werkte dan Chinidinum purissimum.

Het aantal experimenten, met deze beide stoffen verricht, is echter te gering, om hierover een zeker oordeel uit te spreken.

Nog duidelijker openbaart zich de slechte werking van de eerste groep stoffen tegenover de Chine-derivaten, als wij het verschil tusschen de V. Th. D. en de M. D., en dat tusschen de V. Th. D. en de L. D. uitdrukken in procenten van de V. Th. D.

Wij krijgen dan resp. voor:

Gravitol:	— 22.1 % en 16.9 %
Rauwolfine:	— 18.5 % en 19.1 %
Luminal:	— 33.9 % en 4.2 %
Urethaan:	— 30.2 % en 3.6 %
Emetine:	— 9.8 % en 62.3 %
Chinidinum purissimum:	+ 28.6 % en 81 %
Hydrochinidine:	+ 47.2 % en 91.7 %

In deze lijst komt wel zeer fraai het fundamentele verschil naar voren tusschen de werking van de eerste groep stoffen en de beide China verbindingen.

Dit verschil zou m.i. te verklaren zijn uit het feit, dat de beide China-derivaten, behalve hun toxische werking tevens een specifiek antifibrilleerende invloed uitoefenen, terwijl de andere stoffen alleen of in hoofdzaak een toxische werking vertoonen.

Waar voor Gravitol, Rauwolfine en Luminal VAN DONGEN *wel* en DE BOER *geen* antifibrilleerende werking vond, sluit ik mij dus bij de laatste aan.

Voor Chinidinum purissimum ben ik het tegenover SANCHES met DE BOER en BROUWER eens, dat deze stof een zeer goede antifibrilleerende werking bezit.

Tegenover VAN DONGEN vond ik dat Urethaan geen antifibrilleerende werking uitoefent.

Een aparte plaats neemt Emetine in.

Deze stof bezit zeker een antifibrilleerende werking, maar de giftigheid is te groot, zoodat deze in het experiment de overhand heeft.

ZUSAMMENFASSUNG.

Zweck dieser Untersuchung war, die flimmerwidrige Wirkung einiger Pharmaca mit derjenigen von Chinidin, dessen Wirkung feststeht und bekannt ist, zu vergleichen.

Der Nachteil des Chinidins, bei Anwendung in der Klinik, besteht in dessen Giftigkeit, während viele Menschen überempfindlich dagegen sind.

Sehr erfreulich wäre es daher, wenn andere, ebensostark flimmerwidrige Pharmaca gefunden würden, denen dieser Nachteil des Chinidins nicht anhaftet.

Daher wurden die Stoffe, welche nach VAN DONGEN und einigen Anderen flimmerwidrig wirken sollen, im besonderen auf die Stärke ihres flimmerwidrigen vermögens untersucht und wurde namentlich auf die Giftigkeit geachtet.

Zu diesem Zweck wurde verfolgt, bei welcher Dosierung diese Stoffe das Herz derartig vergifteten, dass Dilatation eintrat (die M. D.) und wie gross die letale Dosis war (L. D.).

Die therapeutische Wirkung wurde als erreicht erachtet, wenn die Vorhöfe mittels der grössten, von mir angewandten Reizstärke nicht mehr zum Flimmern zu bringen waren. Das Nachflimmern war dann selbstverständlich auch aufgehoben.

Die zur Erreichung dieses Effektes benötigte Dosis wurde die V. Th. D. genannt.

Für meine Untersuchung musste ich also die V. Th. D., die M. D. und die L. D. jedes Stoffes ermitteln und die gefundenen Werte miteinander vergleichen.

Um aber die flimmerwidrige Wirkung der einzelnen Stoffe in Zusammenhang mit ihrer Giftigkeit zu verfolgen, verglich ich den Unterschied zwischen der V. Th. D. und der M. D. und denjenigen zwischen der V. Th. D. und der L. D.

In den obenstehenden Tabellen sind die erforderlichen Werte in mg. je Kg. Katze ausgedrückt.

Da jedoch die Dosierung der untersuchten Stoffe sehr von einander abweicht, war es erforderlich, die gefundenen Werte in einem vergleichbaren Mass zu geben; hierfür wurde die Anzahl Injektionen gewählt.

Die Werte, welche in den nach der normalen Methode ausgeführten Experimenten gefunden wurden, waren nun, ausgedrückt in der durchschnittlichen Anzahl Injektionen die folgenden:

Untersuchten Stoffe	Flimmern Th. D.		Nachflimmern Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Unter- schied V.Th. D. und M. D.	Unter- schied V.Th. D. und L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
Gravitol	14.5	15.4	10.5	13.9	15.4	12	18	— 3.4	2.6
HCl.Rauwolfia	16.1	17.3	13.6	16.3	17.3	14.1	20.6	— 3.2	3.3
Luminal	16.7	16.8	15.3	15.7	16.8	11.1	17.5	— 5.7	0.7
Urethan	13.7	13.9	12	13.1	13.9	9.7	14.4	— 4.2	0.5
Emetin	5.8	6.1	4.9	5.2	6.1	5.5	9.9	— 0.6	3.8
Chinidinum pur.	3.8	4.2	3.4	3.8	4.2	5.4	7.6	+ 1.2	3.4
Hydrochinidin	3.4	3.6	2.5	3	3.6	5.3	6.9	+ 1.7	3.3

Es erhellt hieraus die Unwirksamkeit der ersten 4 untersuchten Stoffe gegen das Flimmern.

Die geringste Wirkung zeigte Luminal, von dem durchschnittlich 16.8 Injektionen verabfolgt werden mussten, um das experimentell erzeugte Flimmern zu verhindern. Jedoch trat der Tod schon nach 17.5 Injektionen ein. Dies war nur 0.7 Injektion mehr, als zum Erzielen eines völligen therapeutischen Effektes erforderlich war; mit anderen Worten: die wirksame Dosis und die letale Dosis waren nur um 0.7 Injektion verschieden.

Es ist begreiflich, dass kurz vor dem Erreichen der tödlichen Dosis das Herz schon so vergiftet ist und soviel gelitten hat, dass es nicht mehr flimmern kann.

Den Umstand, dass die Werte schliesslich doch sinken, betrachte ich denn auch nicht als eine spezifische Wirkung gegen das Flimmern, sondern als ein Zeichen der schweren Vergiftung des Herzens.

Dies erhellt auch aus dem grossen negativen Unterschied von 5.7 Injektionen, dass das Herz eher sich dilatiert, als dass völliger therapeutischer Effekt auftritt.

Auch die Wirkung von Urethan ist derjenigen von Luminal gleichzustellen. Hier fand ich einen negativen Unterschied von 4.2 Injektionen zwischen der Dilatation und der V. Th. D. und es fehlte an letzterer nur 0.5 Injektion, den Tod herbeizuführen.

Etwas besser ist die Wirkung von Emetin. Hier betrug der Unterschied zwischen V. Th. D. und M. D. nur — 0.6 Injektion und trat der Tod erst 3.8 Injektionen nach dem Erreichen der V. Th. D. ein.

Sehr günstig weichen hiervon die Wirkung von Chinidinum purissimum und von Hydrochinidin ab.

Dies sind die einzigen von mir geprüften Stoffe, die einen positiven Unterschied zwischen der V. Th. D. und der M. D. aufwiesen, während die L. D. reichlich 3 Injektionen über der V. Th. D. lag.

Allerdings zeigt sich aus der geringen Anzahl benötigter Injektionen, nämlich 7.6 für Chinidinum purissimum und 6.9 für Hydrochinidin, für die letale Dosis, dass diese Stoffe sehr giftig sind für das Herz; jedoch liegt die Anzahl Injektionen, die zur Erreichung der V. Th. D. erforderlich sind, verhältnismässig weit unterhalb dieser Grenze.

Aus der obigen Tabelle folgt auch, dass in meinen Experimenten Hydrochinidin etwas besser wirkte als Chinidinum purissimum.

Die Anzahl der mit diesen beiden Stoffen angestellten Experimente ist jedoch zu gering, um hierüber ein sicheres Urteil fällen zu können.

Noch deutlicher offenbart sich die schlechte Wirkung der ersten Gruppe Stoffe gegenüber den Chininderivaten, wenn der Unterschied zwischen der V. Th. D. und der M. D. und denjenige zwischen der V. Th. D. und der L. D. in Prozenten der V. Th. D. ausgedrückt wird.

Dann erhalten wir bezw. für

Gravitol:	— 22.1 % und 16.9 %
Rauwolfia:	— 18.5 % und 19.1 %
Luminal:	— 33.9 % und 4.2 %
Urethan:	— 30.2 % und 3.6 %
Emetin:	— 9.8 % und 62.3 %
Chinidinum purissimum:	+ 28.6 % und 81 %
Hydrochinidin:	+ 47.2 % und 91.7 %

In dieser Zusammenstellung tritt sehr beredt der fundamentale Unterschied zwischen der Wirkung der ersten Gruppe Stoffe und derjenigen der beiden China-Verbindungen hervor.

Dieser Unterschied lässt sich m. E. aus dem Umstande erklären, dass die beiden China-Derivate ausser ihrer toxischen Wirkung zugleich einen spezifisch flimmerwidrigen Einfluss ausüben, während die anderen Stoffe allein oder in Hauptsache eine toxische Wirkung zeigen.

VAN DONGEN fand eine flimmernwidrige Wirkung von Gravitol, Rauwolfia und Luminal. DE BOER fand *keine* Wirkung dieser Stoffe auf das Flimmern.

Meine Experimente bestätigen also den Befund von DE BOER.

Wo SANCHES *keine* Wirkung auf das Flimmern fand für Chinidinum purissimum, fand ich hiervon, in übereinstimmung mit DE BOER und BROUWER, eine sehr gute Wirkung.

Die gute Wirkung von Urethan, wie VAN DONGEN gefunden hat, fehlte in meinen Experimenten absolut.

Eine Sonderstellung nimmt Emetin ein.

Dieser Stoff besitzt fraglos eine flimmerwidrige Wirkung; aber seine Giftigkeit ist zu gross, sodass diese im Experiment die Oberhand hat.

RÉSUMÉ.

Cet examen expérimental a pour objet de comparer l'action connue de la Quinidine contre la fibrillation auriculaire à celle de quelques autres médicaments. L'inconvénient de la Quinidine, appliquée en clinique c'est sa toxicité, et quelques personnes ont une hypersensibilité contre les dérivées de la Quinine. Il serait donc désirable de trouver d'autres produits ne présentant pas cet inconvénient tout en agissant aussi fortement que la Quinidine contre la fibrillation auriculaire. C'est pourquoi j'ai soumis les produits chimiques, qui d'après VAN DONGEN et quelques autres auteurs s'opposeraient à la fibrillation, à un examen portant spécialement sur leur activité contre la fibrillation de même que sur leur toxicité.

J'ai étudié quelle dose de ces produits intoxiquent le coeur du chat de façon à amener une dilatation (la M. D. = dose maximale) et quelle était la dose léthifère (L. D.).

On a admis que l'effet thérapeutique avait été obtenu quand les excitations les plus fortes dont je me suis servi dans cette expérience ne provoquaient plus de fibrillation auriculaire.

La dose requise pour obtenir ce résultat est indiquée par V. Th. D. (= dose thérapeutique complète). On doit chercher la V. Th. D., la M. D. et la L. D. de chaque produit et les comparer. D'autre part, pour étudier l'activité de chaque produit contre la fibrillation, de même que sa toxicité je me suis servi de la différence entre la V. Th. D. et la M. D. d'un côté, et celle entre la V. Th. D. et la L. D. d'un autre côté.

Dans les tableaux ci-dessus les doses requises sont exprimées en milligrammes par kilo de chat.

Comme la dose des produits en question varie fortement il est indiqué d'exprimer les doses résultant de l'expérience par une mesure se prêtant à une comparaison, c. à. d. par le nombre des injections.

Voici, exprimées par le nombre moyen des injections les doses déterminées par les expériences:

Médicaments	Fibriller Th. D.		Fibriller restant Th. D.		V.Th. D.	M. D.	L. D.	Diff. entre V.Th. D. et M. D.	Diff. entre V.Th. D. et L. D.
	R.b.	L.b.	R.b.	L.b.					
Gravitol	14.5	15.4	10.5	13.9	15.4	12	18	- 3.4	2.6
HCl.Rauwolfine	16.1	17.3	13.6	16.3	17.3	14.1	20.6	- 3.2	3.3
Luminal	16.7	16.8	15.3	15.7	16.8	11.1	17.5	- 5.7	0.7
Uréthan	13.7	13.9	12	13.1	13.9	9.7	14.4	- 4.2	0.5
Emétine	5.8	6.1	4.9	5.2	6.1	5.5	9.9	- 0.6	3.8
Quinidinum pur.	3.8	4.2	3.4	3.8	4.2	5.4	7.6	+ 1.2	3.4
Hydroquinidine	3.4	3.6	2.5	3	3.6	5.3	6.9	+ 1.7	3.3

Ce tableau nous montre l'inefficacité contre la fibrillation des 4 produits du premier groupe.

C'est le Luminal dont l'effet est le moins satisfaisant. Il a fallu donner 16.8 injections en moyenne pour faire cesser la fibrillation excitée expérimentalement tandis que 17.5 injections provoquaient la mort. C'est à dire qu'il y a une différence de 0.7 injection entre la dose thérapeutique et la dose létale. Il est évident que peu avant qu'on ait atteint la L. D. le coeur est déjà intoxiqué et détérioré de telle façon qu'il n'y a plus de fibrillation possible. Il faut donc considérer le fait que ce n'est plus possible d'obtenir la fibrillation vers la fin non pas comme le résultat de l'activité spécifique du médicament contre la fibrillation, mais comme un symptôme de la forte intoxication du coeur. Cela ressort de même de la grande différence négative entre la M. D. et la V. Th. D. (5.7 injections).

L'effet de l'Uréthan est à peu près égal à celui du Luminal. Le résultat de l'expérience était une différence négative de 4.2 injections entre la dilatation et la V. Th. D., tandis qu'en ajoutant 0.5 injection à la V. Th. D., on causait la mort.

L'effet de l'Emetine est plus favorable. La différence entre la V. Th. D. et la M. D. n'était que de 0.6 injections tandis que la mort était provoquée par 3.8 injections en dessus de la V. Th. D.

Bien meilleurs sont les effets de la Quinidine et de l'Hydroquinidine.

Ce sont les seuls produits dont je me sois servi, qui montrent une différence *positive* entre la V. Th. D. et la M. D., tandis que la L. D. était éloignée de la V. Th. D. de plus de 3 injections. Il est vrai que le petit nombre des injections capables de provoquer

la mort (7.6 pour la Quinidine pure et 6.9 pour l'Hydroquinidine) prouvent que ces produits ont un effet toxique véhément sur le coeur. Mais le nombre des injections requises pour atteindre la V. Th. D. est relativement restreint.

Le tableau ci-dessus indique que dans le présent examen expérimental l'Hydroquinidine a eu un effet quelque peu meilleur que la Quinidine pure. Mais le nombre des expériences faites avec ces deux produits étant assez limité on n'a pas le droit de formuler une opinion arrêtée à ce sujet.

Le mauvais effet du premier groupe de produits comparé à l'effet des dérivés de la Quinidine est encore plus évident quand on exprime en pourcentages de la V. Th. D., la différence entre la V. Th. D. et la M. D. et celle entre la V. Th. D. et la L. D.

Les résultats respectifs sont:

Gravitol:	— 22.1 % et 16.9 %
Rauwolfine:	— 18.5 % et 19.1 %
Luminal:	— 33.9 % et 4.2 %
Uréthan:	— 30.2 % et 3.6 %
Emétine:	— 9.8 % et 62.3 %
Quinidinum purissimum:	+ 28.6 % et 81 %
Hydroquinidine:	+ 47.2 % et 91.7 %

Dans cette liste la différence fondamentale entre l'effet du premier groupe de produits et celui des deux dérivés de la Quinine saute aux yeux. On pourrait expliquer cette différence par le fait que les deux dérivés de la Quinine exercent en plus de leur action toxique une action spécifique contre la fibrillation auriculaire, tandis que les autres produits ont seulement ou surtout une action toxique.

VAN DONGEN a trouvé une belle action sur la fibrillation auriculaire de la Gravitol, la Rauwolfine et la Luminal. Ni DE BOER, ni moi ont trouvé aucune action de ces médicaments.

SANCHES trouvait n' aucune action de la Chinidinum purissimum tandis que DE BOER et BROUWER et moi trouvâmes une parfaite action du médicament.

La parfaite action, quelle VAN DONGEN a trouvé de l' Uréthan, je ne pouvais pas confirmer.

L'Emetine occupe une place à part. Ce produit s'oppose sans aucun doute à la fibrillation, mais sa toxicité est si forte que dans l'expérience c'est cette dernière qui prédomine.

LITERATUUR.

1. WENCKEBACH, K. F., Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre Klinische Bedeutung. Verlag von Wilhelm Engelmann. Leipzig und Berlin. 1914.
2. CUSHNY, A. R. and C. W. EDMONDS, Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Amer. Journ. of the med. sciences 133. 66. 1907.
- 2a. FRÉDÉRICQ, L., Rythme affolé des ventricules dû à la fibrillation des oreillettes. Physiologie du faisceau auriculo-ventriculaire. Arch. intern. de physiol. 2. 281. 1904-1905.
3. ROTHBERGER, C. J. und H. WINTERBERG, Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua. Wien. klin. Wochenschr. 22. 839. 1909.
4. LEWIS, TH., Auricular fibrillation, a common clinical condition. Brit. med. Journ. 1909. II. 1528.
5. LEWIS, TH., The mechanism and graphic registration of the heart beat. (1925).
6. EULENBURG, A., Über die Wirkungen des Schwefelsauren Chinins auf das Nervensystem. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1865. S. 423.
7. SANTESSON, C. G., Über die Wirkung einiger China-alkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 32. 321. 1893.
8. BOER, S. DE, Über die Wirkung von Chinin bei Vorhofflimmern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1922.
9. FREY, W., Über Vorhofflimmern beim Menschen und Tiere. Beseitigung durch Chinidin. Berl. Klin. Wochenschr. 36. S. 417 u. 450. 1918.
10. FREY, W., Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluten Herzunregelmässigkeit. Berl. Klin. Wochenschr. 36. S. 849. 1918.
11. HECHT, A. F. und C. J. ROTHBERGER, Experimentelle Beiträge zur kenntnis der Chininwirkung bei Herzflimmern. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 7. 134. 1919.

12. HOFFMANN, F. B., Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin. Zeitschr. f. Biol. **71**. 47. 1920.
13. BODEN, E. und P. NEUKIRCH, Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins.
14. HOLTKAMP, H. H. J., De invloed van Kina-alkaloiden op experimenteel boezemfibrilleeren. Diss. Groningen 1936.
15. BOER, S. DE and A. BROUWER, The action of medicines on auricular fibrillation II. The action of hydroquinidine, quinidinum purissimum, hydroquinine and quininum purissimum on auricular fibrillation. Kon. Acad. v. Wetenschappen. Proc. Vol. XL. No. 1. 1937.
16. BOER, S. DE und A. BROUWER, Die Wirkung von Hydrochinin, Hydrochinidin, Chininum purissimum und Chinidinum purissimum auf die Frequenz und die Dauer des Refraktärstadiums des Herzens. Ztschr. für Kreislaufforschung 29 Jahrg. H. 2. S. 52. 1937.
17. BOER, S. DE, Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns. Ergebnisse der Physiologie. Bd. 21. Abt. I. S. 1-165, 1923.
18. VON BERGMANN, e.a., Lehrbuch der inneren Medicin.
19. SIEBECK, R., Die Beurteilung und Behandlung Herzkranker. Lehmann Verlag, München 1935. S. 299.
20. FRANCK, R., Moderne Therapie innerer Krankheiten.
21. BRAUN, L. und B. SAMET, Studien über Herzkammerflimmern. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 159. S. 54. 1931.
22. MEIJBOOM, J. C., Die flimmerwidrige Wirkung von Chinidin, Gravitol und Nitroglycerin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 163. H. 5. S. 583. 1932.
23. DONGEN, K. VAN, Het hartwoelen en de beïnvloeding ervan door eenige geneesmiddelen. Diss. Utrecht. 1935.
24. BIJLSMA, U. G., De behandeling der slapeloosheid. Uitg. Rijks Inst. v. Pharmaco-therapeutisch onderzoek 1931.
25. BERTRAND, I. et F. THIERRY, Lésions du système nerveux central dans l'intoxication expérimentale par l'évipan sodique. C. R. Soc. de Biol. No. 23. p. 837. 1935.
26. DONGEN, K. VAN, The action of some drugs on fibrillation of the heart. Arch. int. de Pharmacod. et de Ther. Vol. L IV. fasc. II. p. 252. 1936.
27. STORM VAN LEEUWEN, W., P. SCHRAM und M. VAN DER MADE, Über die Wirkung von Äther auf Säugetierherz

- und Kreislauf Arch. f. d. ges. Physiol. 165. 133. 1916.
28. JAGIC, N. v. en E. FLAUM, De behandeling van hartziekten. Uitgegeven door „I. G. Farbenindustrie A. G.”
 29. KAER, E. und G. BARKAN, Untersuchungen über Gravitol. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Bd. 170. S. 111. 1933.
 30. JACKSON, D. E., The Pharmacological action of Di-ethyl-amino athyl-ether of 2 Metoxy-6-Allylphenol. Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. Bd. 39. p. 254. 1930.
 31. BOER, S. DE, De werking van Gravitol, Rauwolfine en Luminal op het hart. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 80. III. 31 p. 3609. 1936.
 32. BOER S. DE, Die Wirkung von Gravitol auf das Herz und auf Vorhofflimmern. Arch. int. de Pharmac. et de Ther. Vol. 54 fasc. I. 1936.
 33. NIËRSTRASZ, V. E., Rauwolfine als hartgif. Diss. Utrecht. 1907.
 34. HARTOG, J., De werking van Rauwolfine op het zoogdierhart. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 78. III. 31. p. 3645.
 35. HARTOG, J., Die Wirkung von Rauwolfia auf das Herz. Arch. int. de Pharmac. et de Thér. Vol. 51. p. 10. 1935.
 36. ITALLIE, L. VAN en A. J. STEENHAUER, Pharmaceut. Weekbl. 14. 334. 1932.
 37. KOCHMANN, M., Heffter's Handbuch der exp. Pharmacol. I. S. 445. 1923.
 38. SCHMIEDEBERG, O., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 20. 206. 1886.
 39. CUSHNY, A. R. and CH. C. LIEB, Journ. of pharm. 4. 451. 1915.
 40. DIEBALLA, G., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 34. 137. 1894.
 41. MAGENDIE, F. et PELLETIER, Recherches chimiques et physiologiques sur l'Ipecacuanha. Ann. de Chim. et de Phys. 4. 172. 1817; Journ. de Pharmacie (2) 3, 145; 4. 322. 1817.
 42. PODWYSSOTZKI V., Beiträge zur Kenntnis des Emetins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XI. S. 231. 1879.
 43. DUCE DUCKWORTH, Observations upon the action of Ipecacuanha and its alkaloid Emetia. St. Barthol. Hosp. Reports V. p. 217.
 44. LOWIN, C., Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha Alkaloide. Inaugural Diss. Rostock 1902. (Hierin uitvoerige literatuur-opgave).
 45. WILD, R. B., The pharmacology of the Ipecacuanha alkaloids. The Lancet II. 21. 1895.

46. TOURNADE, A. et CH. SARROUY, Analyses physiologique des troubles cardiaques engendrés par l' injection intraveineuse d'émétine chez le chien. Comptes Rendus d. l. Soc. de Biolog. T. 118. p. 1582. 1935.
47. SANCHES, A. J. R., Onderzoekingen over de werking van eenige China-alkaloiden. Diss. Utrecht 1936.
48. BOER, S. DE, Die Wirkung von Rauwolfia auf das Herz und auf das Flimmern einer Herzabteilung. Cardiologia. vol. I fasc. 1 p. 1.

